

尿管皮膚瘻によって治癒しえた Cyclophosphamide 低用量長期内服による出血性膀胱炎の 1 例

高木 公暁¹, 小島圭太郎¹, 柚原 一哉¹, 柴田 悠平²

¹高山赤十字病院泌尿器科, ²高山赤十字病院内科

LONG-TERM ORAL LOW-DOSE CYCLOPHOSPHAMIDE-INDUCED HEMORRHAGIC CYSTITIS WHICH WAS SUCCESSFULLY TREATED BY URETEROSTOMY: A CASE REPORT

Kimiaki TAKAGI¹, Keitarou KOJIMA¹, Kazuya YUHARA¹ and Yuhei SHIBATA²

¹The Department of Urology, Takayama Red Cross Hospital

²The Department of Internal Medicine, Takayama Red Cross Hospital

An 80-year-old man presented to our hospital with macroscopic hematuria. Before coming to our hospital, he was treated for multiple myeloma with cyclophosphamide. We detected diffuse dilation of capillary on urinary bladder mucosa on cystoscopy, and diagnosed the patient with cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. Macroscopic hematuria once resolved by indwelling urethral catheter, but recurred and bladder tamponade developed. We performed transurethral electric coagulation. Macroscopic hematuria temporarily disappeared, but again relapsed. Then we performed intravesical instillation of aluminum hydroxide gel, but without a clear effect and the patient developed hemorrhagic shock. Eventually, we performed bilateral ureterostomy because the disease was unresponsive to less invasive therapies. Vesical bleeding disappeared and the patient was discharged 32 days after surgery. The treatment for multiple myeloma has been continued without cyclophosphamide since surgery.

(Hinyokika Kiyo 58 : 687-690, 2012)

Key words : Cyclophosphamide, Hemorrhagic cystitis

緒 言

cyclophosphamide の代表的な副作用に出血性膀胱炎が挙げられしばしば経験される。多くの症例が点滴での大量投与時に発症するが低用量の内服治療中にも投与期間が長期に渡れば出血性膀胱炎を来たしうる。今回われわれは多発性骨髄腫に対して cyclophosphamide 内服投与中の患者に発症した出血性膀胱炎を経験したので若干の考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 80歳, 男性

主訴 : 肉眼的血尿

既往歴 : 多発性骨髄腫, 関節リウマチ, ステロイド性糖尿病

現病歴 : 2005年10月より多発性骨髄腫にて cyclophosphamide (50 mg/日) 内服中であつた。

2011年4月肉眼的血尿を認め当科受診した。尿道カテーテルを留置し, 膀胱洗浄にて肉眼的血尿は軽快したため帰宅, 経過観察としたがその後肉眼的血尿が悪化し膀胱タンポナーデとなり再度受診, 入院となった。

現症 : 身長 157 cm, 体重 55.7 kg, 血圧 115/66

mmHg, 脈拍 102 bpm, 体温 36.2°C.

検査所見 : 尿検査 ; 蛋白 (3+), 糖 (-), 潜血 (3+), 赤血球 100以上/HPF, 白血球 1~4/HPF, 細菌 -. 血液検査 ; BUN 58.3 mg/dl, CRE 2.20 mg/dl, NA 136 mEq/l, K 4.6 mEq/l, CL 105 mEq/l, ALB 2.7 g/dl, CRP 3.49 mg/dl, WBC 5,300/ μ l, Hb 4.9 g/dl, Ht 14.7%, PLT 9.5×10^4 / μ l.

経過 : 当科初診時に膀胱鏡検査を施行したが明らかな腫瘍性病変は認めず, cyclophosphamide による出血性膀胱炎と考えられた。尿道カテーテルを留置し膀胱洗浄にて速やかに肉眼的血尿は軽快したため cyclophosphamide の内服は継続した。初診時の自排尿細胞診は class I と悪性所見を認めなかった。その後肉眼的血尿が再燃しカテーテル閉塞, 膀胱タンポナーデとなった。高度貧血, 血小板減少, プレシヨック状態にて輸血施行, 血圧安定後全身麻酔下に経尿道的膀胱内血腫除去術および電気凝固止血術 (TUC) を施行した。同日より cyclophosphamide の内服は中止した。

膀胱鏡所見 (Fig. 1) : 血腫除去後膀胱内を観察した。明らかな活動性出血は認めなかったが, 膀胱粘膜にびまん性に血管拡張像を認めた。同部位を中心に TUC を施行した。

その後肉眼的血尿は消失したが術後5日目より再燃



Fig. 1. Cystoscopy: diffuse dilation of capillary on urinary bladder mucosa.

し、尿道カテーテル閉塞を頻回に來たすため膀胱持続灌流を開始した。しかし肉眼的血尿は軽快せず水酸化アルミニウムゲルの膀胱内注入療法を開始した。膀胱洗浄にて膀胱内の血腫を十分に除去し、その後に水酸化アルミニウムゲル原液を 70 ml 膀胱内へ注入した。その状態でカテーテルをクランプし、1 時間経過したところでクランプを開放した。この処置を 1 日 1 回施行した。水酸化アルミニウムゲル膀胱内注入療法開始

後 3 日目から肉眼的血尿は消失、6 日目まで継続して終了とした。しかし効果は一時的であり血尿が増悪したため水酸化アルミニウムゲル膀胱内注入療法を再開したが改善が見られず出血性ショックとなった。それまでの保存的治療にて軽快しないため、全身状態が安定したところで両側尿管皮膚瘻造設術を施行した。その後尿道からの出血は消失し独歩退院となった。退院後 10 カ月時点での CT では膀胱は萎縮し膀胱出血の再燃は認めていない。また多発性骨髄腫に対する治療も cyclophosphamide 以外の薬剤で再開された。

考 察

Cyclophosphamide は肺癌や乳癌、白血病などに広く用いられる抗悪性腫瘍剤の 1 つである。その代表的な副作用に出血性膀胱炎が挙げられる。その発症率は 68% とされており¹⁾、十分に注意が必要な副作用である。発症機序としては cyclophosphamide の代謝産物である acrolein が尿中に排泄され尿路上皮を傷害するものと考えられており、その発症は用量、濃度、接触時間が関係しているとされている。一般的に cyclophosphamide の点滴投与時での発症が知られており、大量輸液による尿量増加、メスナ投与による予防が行

Table 1. Reported cases of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis, which was administered orally, in Japan

報告年	報告者	年齢	性別	原疾患	総投与量 (g)	投与期間	治療法
1990	大田	59	女	乳癌	32	4 年	TUC, 明礬, PGF2 α , 硝酸銀, 膀胱全摘出術
1990	曾根	63	男	前立腺癌	73	2 年	明礬, TAE
1991	菅野	45	女	乳癌	54.8	3 年	TUC
1991	菅野	52	男	ベーチェット病	255.5	7 年	TUC, 水酸化アルミニウムゲル
1992	井上	32	女	Hodgkin 病	182.5	10 年	明礬, PGF2 α , 硝酸銀
1993	矢沢	41	女	卵巣腫瘍	36	6 カ月	HBO, PGF2 α
1994	長田	42	女	乳癌	126	7 年	水酸化アルミニウムゲル, PGF2 α , 膀胱全摘出術
1994	高士	42	女	SLE	104	9 年	明礬, TUC, 中医学治療
1997	木村	71	女	多発性骨髄腫	44.6	12 年 10 カ月	TUC, PGF2 α , HBO
1997	木村	42	女	自己免疫性溶血性貧血	237	9 年 3 カ月	HBO
1997	熊谷	50	女	SLE	95.1	3 年 9 カ月	硝酸銀, 明礬, 大量 γ グロブリン
2001	久保田	53	女	乳癌	105	5 年	水酸化アルミニウムゲル, TUC, HBO
2002	Kuroda	49	男	Wegener 肉芽腫	360	18 年	水酸化アルミニウムゲル, HBO
2004	松下	65	女	関節リウマチ	73	4 年	TUC, HBO
2005	高杉	49	女	Wegener 肉芽腫	197	8 年 10 カ月	明礬, HBO
2007	牧野	50	女	乳癌	109.5	3 年	HBO
2007	牧野	35	女	SLE	169.5	9 年	HBO
2007	牧野	59	女	関節リウマチ, 結節性動脈周囲炎	203.1	3 年	HBO
2007	吉川	58	女	SLE	125	7 年	HBO
2009	勢井	74	女	関節リウマチ	114	8 年	TUC, HBO
2012	自験例	80	男	多発性骨髄腫	65	3 年 7 カ月	水酸化アルミニウムゲル, TUC, 尿管皮膚瘻造設術

HBO: Hyperbaric oxygen therapy.

われている。しかし、本症例のように低用量の内服治療中にも出血性膀胱炎を発症し、重篤な症状を呈する症例も報告されている。

本邦における cyclophosphamide 内服投与による出血性膀胱炎の報告例を表 (Table 1)²⁻¹⁵⁾ に示す。平均年齢は52.9歳で、男4例、女17例であった。原疾患に乳癌や SLE などが挙げられ、そのため女性の症例が多くなっているものと思われる。cyclophosphamide の総投与量に関しては平均 131.5 g であり、66.7%の症例で 100 g 以上であった。しかし、本症例のように 100 g 以下と比較的少ない用量であっても膀胱摘出術を要するような症例²⁾もあり、出血性膀胱炎の発症は用量依存とされるものの、総投与量と重症度との関連性は明らかではない。

本症例において当科初診時に cyclophosphamide による出血性膀胱炎と診断したが、肉眼的血尿が軽度であったため cyclophosphamide の内服を継続した。しかし出血性膀胱炎は悪化し、副作用をコントロールしながら原病の治療を継続するということは理想的であるが、後に重症化を起こしうる可能性からも、早い段階での内服中止を検討すべきであった。

出血性膀胱炎の治療法としては保存的治療から侵襲的治療まで種々の方法が挙げられる (Table 2)。本症例ではまず膀胱内血腫除去術と併せて TUC を施行した。TUC は局所的な出血に対しては有効と考えられるがびまん性の出血に対しては無効な場合もあり、本症例でも効果不十分であり再出血を来した。次に保存的治療として川越の報告¹⁵⁾をもとに水酸化アルミニウムゲルの膀胱内注入療法を開始した。水酸化アルミニウムゲルの作用機序として膀胱粘膜のびらん部に付着する粘膜保護作用、膀胱粘膜に存在する glycosaminoglycan という蛋白の代替をし、細菌や蛋白質な

どが膀胱粘膜へ付着するのを防止する作用が考えられている。

その後の再燃時に保存的治療として高圧酸素療法の施行も検討したが、ここまで1カ月以上の経過で多量輸血を要したこと、一度保存的療法で効果が不十分であったこと、出血性ショックの状態モニターや点滴を外しての高圧酸素療法の施行が困難であったことなどから即時効果を狙い両側尿管皮膚瘻造設術を施行した。膀胱への尿流がなくなれば膀胱壁の伸展が抑えられ、止血が期待されたため、全身への侵襲の大きさを考え膀胱摘出術は施行せずに空置膀胱とした。その観点から両側尿管シングルJカテーテルの留置や腎瘻造設術も考慮したが、膀胱粘膜の高度浮腫のため尿管口の同定が困難であったこと、膀胱タンポナード時にも水腎症を認めなかったことから断念した。

難治性の出血性膀胱炎に対して膀胱摘出術を施行した他の報告^{2,6)}をみてもまずは硝酸銀溶液、水酸化アルミニウムゲルや prostaglandin F_{2α} の膀胱内注入や TUC などが施行されたがいずれも止血効果がなく最終手段として膀胱摘出術を施行している。高圧酸素療法をはじめ、保存的治療が奏功した症例報告も多くあり、まずは保存的治療を選択するべきである。しかし、出血のコントロールのつかない症例の死亡率は4%との報告¹⁷⁾もあり膀胱摘出術も含め侵襲的治療介入の適切なタイミングを逸しないことが重要と考えられる。

Cyclophosphamide の投与を継続する場合、出血性膀胱炎の発症を完全に抑制することは困難である。しかし、その重症化を予防することは可能かもしれない。cyclophosphamide を長期投与中の患者には定期的に尿検査を行い、顕微鏡的血尿の増悪などあれば内服の減量・中止を考慮するきっかけとなる。出血性膀胱炎の兆候を見逃さず、早期対処、治療介入をしていけば重症化予防につながる可能性はあると思われる。

結 語

Cyclophosphamide による出血性膀胱炎に対し両側尿管皮膚瘻造設術を施行し治癒しえた1例を報告した。

文 献

- 1) Burkert H: Clinical overview of mesna. *Cancer Treat Rev* **10**: 175, 1983
- 2) 大田和道, 塩津智之, 藤田次郎: Cyclophosphamide による出血性膀胱炎の1例. *高知市民病紀* **14**: 59-62, 1990
- 3) 曾根淳史, 福永康作, 絹川敬吾, ほか: TAE で止血しえた cyclophosphamide 出血性膀胱炎の1例. *西日泌尿* **52**: 1603-1606, 1990
- 4) 菅野ひとみ, 仙賀 裕, 北見一夫, ほか: Cyclo-

Table 2. Various treatments for hemorrhagic cystitis

- | |
|----------------|
| ①補助的治療 |
| 大量輸液による尿量増加 |
| 尿道カテーテル |
| 膀胱持続灌流 |
| ②重症例の局所治療 |
| 経尿道的凝固止血術 |
| 膀胱内薬物注入治療 |
| 1. 水酸化アルミニウムゲル |
| 2. 明 礬 |
| 3. プロスタグランジン |
| 4. 硝酸銀 |
| 5. ホルマリン・フェノール |
| ③局所治療不応性の難治例 |
| 高圧酸素療法 |
| ④最終選択 |
| 内腸骨動脈塞栓術 |
| 膀胱全摘出術・尿路変向術 |

- phosphamide による出血性膀胱炎の2例—マールックス膀胱内注入療法—, 泌尿器外科 **4**: 107-109, 1991
- 5) 井上善雄, 山下元幸, 橋本寛文, ほか: 治療に難渋した cyclophosphamide 膀胱炎の1例, 西日泌尿 **54**: 348-350, 1992
- 6) 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
- 7) 高士宗久, 灰本 元: 中医学治療が有効であったサイクロホスファミド誘発出血性膀胱炎の1症例, 日東洋医誌 **45**: 431-434, 1994
- 8) 木村元彦, 森下英夫, 黒川和泉, ほか: シクロホスファミド出血性膀胱炎に対し高圧酸素療法で止血に成功した2例, 臨泌 **51**: 959-961, 1997
- 9) 久保田信彦, 四釜裕睦, 佐々木聡美, ほか: 高圧酸素療法が奏功した cyclophosphamide による出血性膀胱炎の1症例, 臨床麻酔 **25**: 1555-1556, 2001
- 10) Kuroda I, Kuwata Y and Kakehi Y: Hyperbaric oxygen therapy for Wegener's granulomatosis with cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis, Int J Urol **9**: 470-472, 2002
- 11) 松下 仁, 越智達正, 丹司 望, ほか: 高圧酸素療法が有効であったサイクロホスファミドによる出血性膀胱炎, 臨泌 **58**: 155-157, 2004
- 12) 高杉尚吾, 国島康晴, 清水 崇, ほか: 出血性膀胱炎に対して高圧酸素療法が奏功した2例, 臨泌 **59**: 143-145, 2005
- 13) 牧野哲也, 細野智子, 田中智章, ほか: 出血性膀胱炎, 間質性膀胱炎に対する高圧酸素療法, 泌尿器外科 **20**: 1475-1478, 2007
- 14) 吉川慎一, 鮫島 剛, 伊藤貴章, ほか: 高圧酸素療法が奏功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
- 15) 勢井洋史, 沢田雄一郎, 西田智保, ほか: 高圧酸素療法が奏功したサイクロホスファミドによる出血性膀胱炎の1例, 愛媛医 **28**: 16-18, 2009
- 16) 川越 厚: マールックス膀胱内注入療法が奏功したイホマイドによる出血性膀胱炎の1例, 基礎と臨 **22**: 345-348, 1988
- 17) Pyeritz RE, Droller MJ, Bender WL, et al.: An approach to the control of massive hemorrhage in cyclophosphamide-induced cystitis by intravenous vasopressin: a case report, J Urol **120**: 253, 1978

(Received on May 16, 2012)

(Accepted on July 11, 2012)