

症例報告

治療に難渋した出血性膀胱炎の1例

多根総合病院 泌尿器科¹, 星ヶ丘厚生年金病院 泌尿器科²林 美樹¹ 高田 聡² 武長 真保¹ 伊丹 祥隆¹
篠原 雅岳¹ 細川 幸成¹

要 旨

悪性関節リウマチに対するシクロフォスファミドの低容量・長期投与が原因と思われる難治性出血性膀胱炎に対して、生理食塩水膀胱内持続灌流、様々な薬剤による膀胱内注入療法などの保存的療法、経尿道的電気凝固術および高圧酸素療法にて治癒した症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

Key words : シクロフォスファミド ; 出血性膀胱炎

緒 言

出血性膀胱炎の中でも、抗癌剤投与、あるいは骨盤臓器への放射線治療後などに難治性の症例の報告が時折、散見される¹⁻⁷⁾。その治療に確立されたものはなく、時に致命的になりうる疾患である。

今回、我々はシクロフォスファミド（以下、CPMと略す）の全身投与が原因と思われる、治療に長期間を要した出血性膀胱炎の1例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 57歳, 男性

主訴 : 肉眼的血尿

併存症 : 高血圧, 慢性腎臓病 (Stage 3), 慢性閉塞性肺疾患, アルコール性肝機能障害, 悪性関節リウマチ (約8年前より CPM 内服開始 50 mg/日)

現病歴 : 2009年2月無症候性肉眼的血尿を認めたが2-3日で消失したため、放置していた。1ヶ月後の3月に症状の再発を認め、当院のERに受診し当科紹介。腹部CTにて膀胱内に多量の凝血塊を疑う腫瘤を認めたため、問診などから薬剤性出血性膀胱炎による出血を疑い、経過観察目的で尿道バルーン留置のうえ緊急入院となった。

入院時検査 : 血液検査では、Hb11.6 g/dl と軽度貧

血を認め、検尿で赤血球を多数認めた。その他、止血機能を含め大きな異常を認めなかった。

尿細胞診は Class II, 尿培養では Enterococcus faecalis が少量検出された。

入院時現症 : 意識清明で体格栄養中等度、血圧は120/80 mmHg で安定していたが、下腹部に軽度膨隆を認めた。しかし、下腹部膨満感はなく排尿困難は訴えていなかった。

治療経過 : 入院後より整形外科に CPM による薬剤性膀胱炎を疑いメソトレキセートへの変更を依頼、止血剤の点滴投与を開始し肉眼的血尿は一旦、第3病日に消失した。膀胱鏡にて膀胱内を観察したところ、膀胱粘膜全体に毛細血管の増生を認め粘膜は易出血性であった (図1)。第8病日に軽快、退院となった。

しかし、初回入院加療の3ヶ月後に肉眼的血尿が再発し再入院となった。22Fr3way 膀胱灌流用カテーテルを留置し、凝血塊を排出した上で生理食塩水による膀胱内持続灌流を施行した。その後も凝血塊によるカテーテル閉塞および膀胱タンポナーデを頻回に発症するため、第11病日に腰椎麻酔下にて経尿道的電気凝固止血術を施行した。多量の凝血塊の排出後、膀胱内は膀胱粘膜からのびまん性出血と血管の拡張を認め、膀胱粘膜全体が易出血性で脆弱化を疑わせる所見であった。そのため、内視鏡的に出血点のみを限局的に

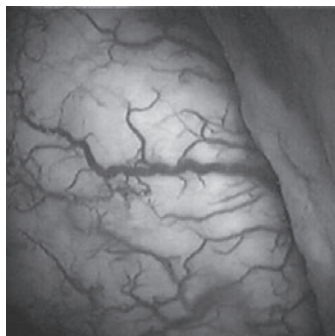


図1 初回入院時膀胱鏡写真

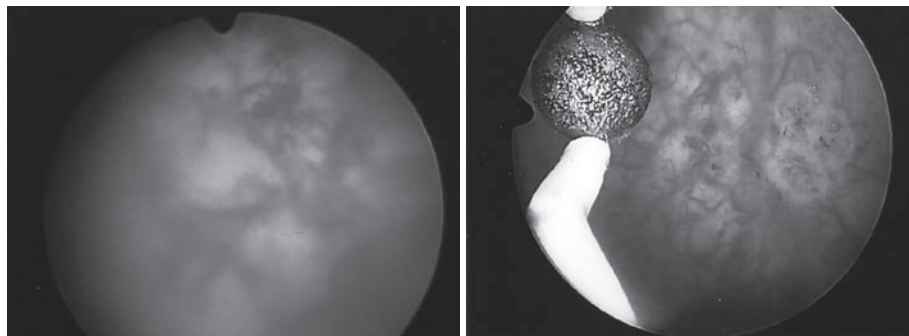


図2 初回経尿道的膀胱内電気凝固術術中写真

表1 出血性膀胱炎の原因

1. 抗癌化学療法	シクロホスファミド, イホマイド, チオテパ
2. 放射線療法	
3. 化学毒性	ブスルファン, エーテル, ペニシリン, ダナゾール
4. ウイルス感染	アデノウイルス
5. 全身性疾患	アミロイドーシス

電気凝固止血し手術を終了した(図2)。

その後も膀胱タンポナーデを頻回に発症するため、第26病日に水酸化アルミニウム・マグネシウム(商品名:マーロックス[®])膀胱内注入療法(100 ml・30分膀胱注入・10日間)、さらには第36病日にトロンビンの膀胱内注入療法(生理食塩水500 mlにトロンビン25000単位を溶解、1日2回3時間灌流・5日間)を施行したが効果なく、第46病日に再度、経尿道的電気凝固術を施行。一旦肉眼的血尿の完全な消失を認めた。しかし、その後も2-3日に1回程度の膀胱タンポナーデを回避できないため、他院に高圧酸素療法を依頼。5日間施行した。高圧酸素療法3日目より肉眼的血尿は完全に消失し第102病日に退院となった。その後、外来にて経過観察中であるが約3年後の現在、再発を認めていない。

考 察

非細菌性の出血性膀胱炎の原因は、抗癌化学療法剤、放射線療法、化学毒性、アデノウイルス感染およびアミロイドーシスなどの全身性疾患に大別される(表1)⁸⁾。今回、われわれの経験した症例は抗癌剤であるCPMが原因と思われた。

CPMの出血性膀胱炎の機序については、CPMはプロドラッグであり、生体内で活性化され抗腫瘍効果を

発揮する。そして、代謝産物の1つとして生じるacroleinが尿中に排出され、尿路上皮を傷害することによると考えられている⁸⁾。発症時期については、CPM投与中、投与数日後、投与数年後と様々であり低用量の内服でも長期にわたれば遅発性に発症するといわれている。今回の症例でもCPMは低容量であるが、8年間と長期間投与されていた症例であった。

出血性膀胱炎の治療として様々な方法が報告⁹⁾されているが、それぞれ長所・短所が議論されている。しかし、確立した治療法は存在しないのが現状である。今回の症例では、まずCPMを中止、止血剤の投与で寛解した。再入院時には22Fr3wayカテーテルを留置し凝血塊を除去後、生理食塩水による膀胱持続灌流を施行したが無効であった。そのため、腰椎麻酔下に経尿道的凝血塊除去・電気凝固術を追加したが膀胱粘膜のびまん性出血に対しては効果を得られなかった。そのため、薬剤の膀胱内注入療法を施行した。薬剤としてマーロックス[®]、トロンピンを用いた。マーロックス[®]とトロンピンを用いた薬剤による治療は副作用が少なく有用である¹⁻³⁾とされているがいずれも至適投与量容量および回数などに確立されたものではない。しかし、本症例ではいずれの薬剤の膀胱注入も無効であり、再度、電気凝固術を施行したが2-3日毎に膀胱タンポナーデを繰り返したため、高圧酸素療

表2 サイクロフォスファミド投与時の出血性膀胱炎発症に対する
予防方法

1. Acrolein が膀胱に滞留し、粘膜と接触する時間を短縮する
 - ① 排尿回数を増やす
 - ② 留置カテーテル
 - ③ 膀胱持続灌流
 - ④ 大量輸液
 - ⑤ 利尿剤投与
 - ⑥ NaHCO₃ 投与
2. Acrolein の不活化 → 2-Mercaptoethane sulfonate (mesna[®])

法を行い症状の改善に成功した。Hader ら¹⁰⁾ が 1993 年に CPM による出血性膀胱炎に対する高圧酸素療法の有用性を報告して以来、本邦でも同様の報告が散見される⁴⁻⁶⁾。高圧酸素療法の条件について確立されたものは存在しないが、今回は 2 絶対気圧下 100% 酸素吸入で 1 日 1 回 60 分間を 5 日間施行し、肉眼的血尿の消失を得ることができた。その原理は、虚血改善とされている。高気圧下での酸素吸入により血管新生が促される一方、高圧化のため血管は収縮する。一方、血中溶存酸素濃度の上昇により組織は虚血に陥らず、浮腫は軽減する。また繊維芽細胞の増生が促進され、白血球の貪食能も高まり創傷治癒が促進するとされている^{4-6) 10)}。その他の薬剤以外の治療法としては、一時的な効果が期待される内腸骨動脈の塞栓術⁷⁾ や最終選択として膀胱摘除¹¹⁾ などの報告もある。本症例では、幸い高圧酸素療法により寛解をえられたため膀胱摘除は免れたが、高圧酸素療法が無効であった場合、膀胱摘除も視野にいれていた。

CPM 投与に際しては 15-30% の頻度で (予防処置をとらなければ 40-60%) 出血性膀胱炎を発症することより、acrolein が膀胱に滞留することを回避する目的で表 2 に示すごとく、投与前後の予防策が重要であると考えられる^{12) 13)}。さらに、尿中の acrolein を不活化する mesna (ウロテキサミン[®]) の静脈内投与が有用と報告されている^{13) 14)} が、今回の症例のように CPM の低容量で長期投与の場合 mesna による予防は困難であると考えられる。

CPM による出血性膀胱炎の発症は決してまれなものではなく、CPM 投与時には常に発症を危惧し、定期的な検尿にて肉眼的血尿などの症状発現前に膀胱内の血管異常の存在を疑い、また予防として、投与前より十分利尿を確保し頻回な排尿の励行などが必要と考えられた。出血性膀胱炎は一旦重篤化すると治療に難渋することを念頭において CPM 投与を慎重に行うべ

きである。

文 献

- 1) 坂田浩一, 原暢助, 小林実, 他: 膀胱出血に対する水酸化アルミニウム・マグネシウム合剤の膀胱注入療法. 臨泌, 47 (12): 927-929, 1993
- 2) 原野正彦, 八木拓朗: マーロックス膀胱内注入が奏効したサイクロフォスファミド膀胱出血の 1 例. 西日泌, 59 (5): 450-452, 1997
- 3) 丹羽咲江, 三輪是: 難治性出血性膀胱炎に対するマーロックス膀胱内注入法. 医療, 50 (1): 50-54, 1996
- 4) 松下仁, 越智達正, 丹司望, 他: 高圧酸素療法が有効であったサイクロフォスファミドによる出血性膀胱炎. 臨泌, 58 (2): 155-157, 2004
- 5) 高杉尚吾, 国島康晴, 清水崇, 他: 出血性膀胱炎に対して高圧酸素療法が奏効した 2 例. 臨泌, 59 (2): 143-145, 2005
- 6) 牧野哲也, 細野智子, 田中智章, 他: 出血性膀胱炎, 間質性膀胱炎に対する高気圧酸素療法. 泌外, 20 (11): 1475-1478, 2007
- 7) 田中陽一, 川村寿一, 荒井陽一, 他: 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. 泌紀, 26 (2): 179-186, 1980
- 8) 和久本芳彰, 藤目真: 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の予防と対策. 血腫瘍, 49 (5): 499-504, 2004
- 9) 中島啓二, 副島恭子, 徳田雄治, 他: 出血性膀胱タンポナーデの対処法. 西日泌, 61 (3): 220-224, 1999
- 10) Hader JE, Marzella L, Myers RA, et al.: Hyperbaric oxygen treatment for experimental cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. J Urol, 149: 1617-1621, 1993

- 11) Andriole GL, Yuan JJ, Catalona WJ : Cystotomy, temporary urinary diversion bladder packing in the management of severe Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. J Urol, 143 : 1006, 1990
- 12) Nina JW : Prevention and treatment of hemorrhagic cystitis. Pharmacotherapy, 17 : 696-706, 1997
- 13) 医薬品インタビューフォームウロミテキサン. 大阪塩野義製薬, 1-38, 2009
- 14) Lynn MS, Martee LH, Neal JM, et al. : 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants : clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol, 20 : 2895-2903, 2002