

1 血尿

***1：臨床疑問 1-1**

P：がんによる膀胱からの肉眼的血尿を認める止血剤が無効な進行がん患者
I：膀胱洗浄，膀胱灌流
C：行わないこと
O：症状緩和/QOL

***2：臨床疑問 1-2**

P：止血剤や膀胱洗浄・灌流が無効な肉眼的血尿を認める進行がん患者
I/C：内視鏡手術，動脈塞栓術，放射線治療
O：症状緩和/QOL

***3：臨床疑問 1-3**

P：さまざまな治療に抵抗性の肉眼的血尿を認める進行がん患者
I：尿路変向
C：尿路変向を行わないこと
O：症状緩和/QOL

▶ 臨床疑問 1

がんによる膀胱からの肉眼的血尿を認める進行がん患者において，有用な治療法はあるか？

▶ 1-1

止血剤が無効ながんによる膀胱からの肉眼的血尿を認める進行がん患者に，膀胱洗浄や膀胱持続灌流は有用か？*¹

推奨

血尿により膀胱タンポナーデのおそれのある患者において生理食塩水による膀胱洗浄後の膀胱持続灌流は有用である。

1D（強い推奨，とても弱い根拠）

▶ 1-2

膀胱洗浄・膀胱持続灌流が無効な肉眼的血尿を認める進行がん患者に，有用な処置はあるか？*²

推奨

①生理食塩水による膀胱持続灌流が無効の場合，膀胱からの血尿制御としての内視鏡による止血手術が可能であればまず考慮する。

1D（強い推奨，とても弱い根拠）

②内視鏡による止血手術が不能か無効な場合には，動脈塞栓術，放射線治療を考慮する。

2C（弱い推奨，弱い根拠）

▶ 1-3

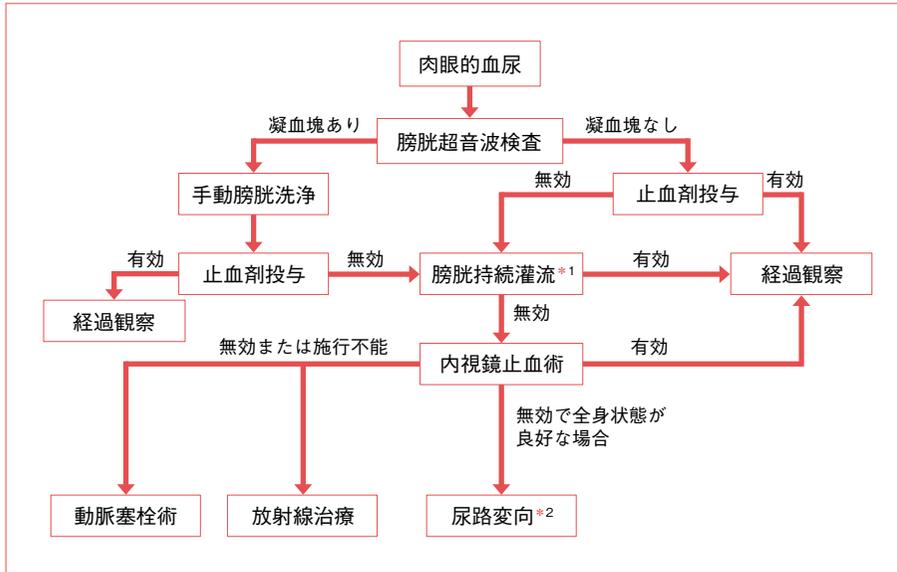
さまざまな治療に抵抗性の肉眼的血尿を認める進行がん患者に，尿路変向は有用か？*³

推奨

尿路変向は止血方法ではないが，持続する血尿のある患者では尿路を確保することで腎機能を温存し，膀胱タンポナーデによる苦痛緩和のために尿路変向を考慮する。

2C（弱い推奨，弱い根拠）

● 血尿の診療アルゴリズム



*1：膀胱持続灌流

留置した3way 尿道留置カテーテルを通じ、灌流ルートを用いて持続的に洗浄液を膀胱内に流すこと。

*2：尿管変向

腎から尿管、膀胱、尿道を通して排尿されるという自然な状態から変更し、さまざまな方法で尿を体外に導くこと。手術が必要であり、腎ろう、膀胱ろう、回腸導管、尿管皮膚ろうなどの方法がある。

*3：血尿

尿中に赤血球が混入した状態。肉眼で確認できる場合を肉眼的血尿、肉眼では判別できない場合を顕微鏡的血尿という。

*4：膀胱タンポナーデ

高度の血尿による凝血塊や組織片などが尿の排出を妨げている状態。

*5：尿道膀胱鏡

尿道から挿入する膀胱内視鏡。金属の筒を用いた硬性鏡や軟性ファイバースコープ、軟性電子スコープがある。

解説

1-1 膀胱洗浄後の膀胱持続灌流

肉眼的血尿^{*3}により膀胱タンポナーデ^{*4}のおそれのある患者に対しては、まず超音波画像診断、尿道膀胱鏡^{*5}検査、CTなどによりアセスメントを行うことが望ましいが、全身状態や患者の希望を勘案してアセスメントの方法を検討する。一般的な肉眼的血尿の対処として、3way 尿道留置カテーテルを留置し生理食塩水による膀胱洗浄の後に持続灌流が行われている。肉眼的血尿はしばしば膀胱内に凝血塊を形成し、膀胱タンポナーデを引き起こす。膀胱内に凝血塊が残存する状態で膀胱持続灌流を行うとカテーテル閉塞を引き起こし患者の苦痛が増悪する可能性があるため、膀胱洗浄し凝血塊を除去することが重要である。その後膀胱持続灌流を行うが、生理食塩水の灌流による止血効果はあまり期待できず、むしろ凝血塊の形成を予防する側面が大きい。

原因となる病態に対して外科的介入が可能であれば、生理食塩水の灌流よりも止血には効果的である。そのような外科的処置もしくは手術が不可能な場合に膀胱内への薬剤投与としてミョウバンの膀胱内注入は試みてもよい方法と考えられる。しかし、本邦においてミョウバンの膀胱内注入は保険収載されておらず、日常泌尿器臨床でも一般的ではないことに留意する必要がある。ミョウバンは食品添加物として市販されている物質で、蛋白質を析出する働きにより止血作用を発揮するとされている。ミョウバンの膀胱内灌流については、比較対象のない前向き研究やレビューを数件認めるのみでありエビデンスは低い。施行後の成功率は50~100%とされる^{1,2)}。それらのなかでは、副反応は重篤なものがなかったとされる反面、血漿アルミニウム値の上昇、プロトロンビン時間の延長が有意であるとされる。灌流量や灌流時間に相関が認められたとする報告³⁾やアルミニウム脳症のリスクを指摘されることもあり、慎重に行われるべきである。

一方、同じく難治性の膀胱からの出血に対して以前行われていたホルマリンの膀

膀胱内注入は、前出のレビュー文献によれば血尿の制御に至った割合は71~100%と高い。しかし激しい疼痛のために全身麻酔や脊椎麻酔を必要とする点や施行後の膀胱萎縮、腎不全の合併のリスクは大きい。それらの点を勘案しホルマリンの膀胱内注入とミョウバンの膀胱内灌流を比較すると、ミョウバンの膀胱内注入の優位性は高いと思われる⁴⁾。

実際のミョウバンの灌流方法としては、レビューおよび小規模な症例集積研究の報告では1%ミョウバン溶液を5 mL/分、または3~5 mL/分、250~300 mL/時の速度で5L持続膀胱滴下するといった記載がある^{2,3,5)}。

1-2 膀胱洗浄・膀胱持続灌流が無効の場合

がんによる膀胱からの肉眼的血尿があり、膀胱内の生理食塩水の膀胱持続灌流が無効であった場合、原因となる病変の内視鏡手術を考慮する。内視鏡手術は一般的に手術室で麻酔下に行われる手技であり、開腹手術などに比して身体的な負担は多くはないものの、患者の身体状況を鑑みながら適応を判断する必要がある。内視鏡手術で腫瘍の切除が不可能な場合でも、内視鏡による止血術を行うことで血尿の一時的なコントロールが可能となることから、まずは内視鏡による手術が可能かどうかを判断することが推奨される。しかしながら、生理食塩水による持続膀胱洗浄などの保存的治療で制御困難な膀胱からの血尿に対して、内視鏡手術による止血術なども不可能な場合に考慮する方法として、動脈塞栓術や放射線治療が候補に挙げると考える。がんに伴う膀胱または前立腺からの出血に対する動脈塞栓術の症例集積研究では、6例で塞栓術を試行し22カ月の観察期間で血尿の制御に成功したとする報告がある⁶⁾。放射線性膀胱炎^{*1}、シクロホスファミド投与後の血尿に対して動脈塞栓術を施行した報告⁷⁾では、初回治療で血尿の改善は83.3%である。この報告では生存した14例のうち血尿の再発が観察された症例数は中央値16カ月の観察期間に4例のみであったとされている。

放射線治療を肉眼的血尿に行い良好な成績を得られたとする報告も散見される。Lacarrièreらは30 Gy/10 fr、20 Gy/5 frの照射で2週間後に69%に血尿の一時的消失を認めたとしている⁸⁾。筋層浸潤性膀胱がんに対する放射線治療の報告⁹⁾では、膀胱に36 Gy/6 fr、6週間の照射が行われていた。この報告では、血尿は58例中50例に認められていたが、放射線治療後は58例中3例と血尿を呈する症例が有意に減少している。放射線治療による有害事象も緩和ケアを受けている患者の治療選択では重要な留意事項であるが、胃腸、尿生殖器に対するEORTC/RTOGを用いた有害事象の評価では、胃腸に対する毒性（下痢）はG1:22.4%、G2:5.6%、尿生殖器に対する有害事象（排尿困難^{*2}、尿意切迫、頻尿、夜間尿）はG1:32.7%、G2:17.2%と報告されている。以上より、この報告から血尿の制御に対して膀胱への放射線治療が有効であったことが示唆されるとともに、有害事象も軽微であったことがうかがえる。

動脈塞栓術と放射線治療を直接比較した報告はないが、両者を比較すると放射線治療では有害事象は軽微とするものが多い反面、概ね効果の出現に時間を要し、効果の持続時間が短いことが挙げられる。レビュー文献²⁾でも急性と慢性の転帰をたどる場面に分けて両者を使い分けることを推奨している。しかしエビデンスレベルの高い根拠がないことから、弱い推奨にとどまる。患者が動脈塞栓術に耐えられな

***1：放射線性膀胱炎**

放射線治療による膀胱の障害。膀胱粘膜の虚血に伴う血管内膜炎が進行性に生じ、粘膜に潰瘍が起こり出血する。

***2：排尿困難**

排尿しようとしているのに排出しづらい状態。正式には（下部尿路症状診療ガイドラインでは）排尿症状と定義される。

い状態であり、終末期で比較的循環動態の安定した慢性膀胱出血の場合には、晚期合併症に対して配慮する必要がないことから放射線治療を優先してもよいかもしれない。

1-3 尿路変向

膀胱より肉眼的血尿を認める場合、血尿の程度にもよるが、凝血塊を形成して膀胱タンポナーデを引き起こし、下腹部痛の原因になると同時に尿閉に伴う腎機能低下(腎後性腎不全^{*1})を発症する可能性もある。膀胱からの出血の制御が不可能で、もはや凝血塊を取り除くことが不可能になった場合、先の膀胱タンポナーデによる下腹部痛と腎機能障害を回避する目的で、尿路の変更を選択肢の一つとすることができる。また、尿と凝血塊の接触があると、ウロキナーゼの作用によりいったん止血が図られた出血点の再出血を引き起こす可能性があり、それを回避する目的でも尿路変向を考慮することができる。尿路変向には回腸導管^{*2}などの腸管を用いた手法や尿管そのもののストーマを両側腹部に作成する尿管皮膚ろう^{*3}、さらに簡便な方法として両側の腎ろう^{*4}が挙げられる。腸管を用いた尿路変向や両側の尿管皮膚ろうなどは一般的に麻酔下での手術手技が必要となり、患者の全身状態が芳しくない場合には容易に選択はできない。文献上での尿路変向についての知見では、いずれも後ろ向きの症例集積研究が散見されるのみである。尿路変向を行う際に出血のコントロールを目的に膀胱全摘を追加する是非については、知り得た範囲の文献において推奨できる根拠は乏しかった。全身状態の悪い終末期がん患者において、膀胱全摘を追加することを積極的に推奨することはできない。

膀胱全摘を追加せず尿路変向のみを行った知見としては、Abtらがレビュー文献²⁾で放射線治療後の難治性の血尿の症例に対して尿路変向を行った16例中11例の血尿の制御に有効であった文献を紹介している。しかし、膀胱全摘と尿路変向についての知見をあたると、performance status (PS) が不良のため膀胱全摘後の尿路変向で回腸導管を選択しえないか、危機的状態のために膀胱全摘および尿管皮膚ろう造設が行われた41例の報告では、全例で輸血を必要としたがこのような全身状態不良の症例においても術死は経験されていないとしている。しかし、術後早期合併症は30例で認め、再手術が7例に行われ、術後30日以上経過した後に2例が死亡している¹⁰⁾。また、血尿の制御のみを目的とした知見ではないが、75歳以上の高齢者集団に膀胱がんの根治または膀胱がんによる疼痛や血尿などの症状緩和の目的で膀胱全摘を行った報告¹¹⁾では、尿路変向を回腸導管46例、尿管皮膚ろう6例、結腸導管1例の内訳で施行し、手術時間中央値は300分、出血は中央値500 mLで、53例中33例は輸血を必要とし、入院期間は中央値28日であったとしている。根治または症状緩和の治療目的別に合併症発生率や死亡率が評価されており、術中合併症は根治を目的としたグループA(46例)では内腸骨静脈の損傷2例、直腸損傷1例である。症状緩和を目的としたグループB(7例)では1例に小腸損傷を認めた。死亡はA、Bグループともに2例で、術後早期合併症ではA群にリンパ瘤を認めた。全群での生存期間中央値は2年であったが、ASA PS Classification IIの群は2.2年、IIIの群は1.6年、IVの群は70日と全身状態が悪化するに従って生存期間は短縮する傾向であった¹⁰⁾。症状緩和を目的としたグループBではASA PS Classification IVの症例も含み7例中2例の死亡を認めている。これらの知見に基づけば、膀胱全

*1：腎後性腎不全

腎からの尿流が体外に排泄されず水腎症を来し、水腎症による腎盂内圧の上昇のために尿が産生されなくなった状態。

*2：回腸導管

遊離した回腸の一部に尿管を吻合し、回腸の蠕動を利用して臍の右側に作成した排泄口(ストーマ)から尿を体外に排出させる方法。蓄尿の袋を皮膚に貼り付ける必要がある。

*3：尿管皮膚ろう

切断した尿管を直接腹壁、皮膚を貫いて皮膚に吻合し、尿を体外に排出する方法。蓄尿の袋を皮膚に貼り付ける必要がある。

*4：腎ろう

腎盂から腎実質、筋肉、体表を貫通し体外にいたる人工的なろう孔。多くは超音波ガイド下に経皮的に形成される。腎盂・腎杯に溜まった尿をカテーテルを通して体外に導く方法。

摘と尿路変向を行った場合，周術期の合併症が少ないとはいえ，終末期の全身状態が不良な症例の場合には積極的に膀胱全摘をあわせて行うことは推奨できない。

(三浦剛史，蜂矢隆彦)

【文献】

- 1) Choong SK, Walkden M, Kirby R. The management of intractable haematuria. *BJU Int* 2000; 86: 951-9
- 2) Abt D, Bywater M, Engeler DS, et al. Therapeutic options for intractable hematuria in advanced bladder cancer. *Int J Urol* 2013; 20: 651-60
- 3) Goswami AK, Mahajan RK, Nath R, et al. How safe is 1% alum irrigation in controlling intractable vesical hemorrhage? *J Urol* 1993; 149: 264-7
- 4) Ghahestani SM, Shakhssalim N. Palliative treatment of intractable hematuria in context of advanced bladder cancer: a systematic review. *Urol J* 2009; 6: 149-56
- 5) Goel AK, Rao MS, Bhagwat AG, et al. Intravesical irrigation with alum for the control of massive bladder hemorrhage. *J Urol* 1985; 133: 956-7
- 6) Nabi G, Sheikh N, Greene D, et al. Therapeutic transcatheter arterial embolization in the management of intractable haemorrhage from pelvic urological malignancies: preliminary experience and long-term follow-up. *BJU Int* 2003; 92: 245-7
- 7) Delgal A, Cercueil JP, Koutlidis N. Outcome of transcatheter arterial embolization for bladder and prostate hemorrhage. *J Urol* 2010; 183: 1947-53
- 8) Lacarrière E, Smaali C, Benyoucef A, et al. The efficacy of hemostatic radiotherapy for bladder cancer-related hematuria in patients unfit for surgery. *Int Braz J Urol* 2013; 39: 808-16
- 9) Kouloulas V, Tolia M, Kolliarakis N, et al. Evaluation of acute toxicity and symptoms palliation in a hypofractionated weekly schedule of external radiotherapy for elderly patients with muscular invasive bladder cancer. *Int Braz J Urol* 2013; 39: 77-82
- 10) Nogueira L, Reis RB, Machado RD, et al. Cutaneous ureterostomy with definitive ureteral stent as urinary diversion option in unfit patients after radical cystectomy. *Acta Cir Bras* 2013; 28 (Suppl 1): 43-7
- 11) Zebic N, Weinknecht S, Kroepfl D. Radical cystectomy in patients aged \geq 75 years: an updated review of patients treated with curative and palliative intent. *BJU Int* 2005; 95: 1211-4