

● 総 説

高圧酸素療法の放射線腸炎，放射線膀胱炎患者に 対する治療効果

中田 瑛 浩* 矢 沢 広* 久保田洋子*
 笹川五十次* 斎藤春雄** 樋口道雄**
 千見寺 勝**

キーワード：高圧酸素療法，放射線腸炎，放射線膀胱炎

Therapeutic Outcome of Radiation Colitis and Radiation Cystitis by Hyperbaric Oxygenation

Teruhiro Nakada* Hiroshi Yazawa* Yoko
Kubota* Isoji Sasagawa* Haruo Saito** Mi-
chio Higuchi** and Masaru Chikenji**

*Department of Urology, Yamagata University,
School of Medicine, Yamagata, Japan

**Department of Hyperbaric Oxygenation, Saito
Rosai Kyokai Hospital, Chiba, Japan.

Hyperbaric oxygenation (OHP) therapy consisting of 30-35% or 100% oxygen inhalation at 2 absolute atmospheric pressures 90 minutes daily for several weeks was performed in patients with radiation colitis and radiation cystitis. Radiation induced lesions were improved in most patients, but unimproved or recurred cases were also encountered. OHP treatment and additional therapy appear to be necessary to obtain complete therapeutic outcome, however OHP therapy is probably the best method for this radiation-induced disorders.

Keywords :

Radiation colitis
 Radiation cystitis
 Hyperbaric oxygen

はじめに

放射線療法が子宮癌，膀胱癌，前立腺癌，直腸癌などに対して一定の効果をあげているのは疑いない。ある種の抗癌剤が膀胱癌に有効な事も広く認められている。しかしこれらの治療には放射線膀胱炎，放射線腸炎，薬物性膀胱炎が，時に生じてくる。やっかいな事には，治療後，数年を経過してから生じる症例が多く，しかも確実に著効が期待できる治療法はない。高圧酸素 (OHP) 療法が放射線障害をきたした臓器の修復に役立つ事はほぼ確実と見做されるようになった¹⁾²⁾。その概要を述べてみたい。

OHP 療法のメカニズム

OHP 療法の効果を考える際，純粹にメカニカルに効力を発揮する作用と，組織酸素分圧を増加させて効力を示す作用があると推測されている。前者には空気塞栓，減圧症や塞栓症で酸素供給体外循環ポンプ，血液透析，心臓カテーテル，肺生検などに起因する医原性の塞栓症がある³⁾。ガスを含む腔が正常構造であれば異常圧を正常化するために OHP 療法の適応となる。

後者は組織の酸素分布を高めるものである。もし 2ATA の圧下で酸素を吸入すると血管収縮を生じて筋肉への血流が 20% 減少するとの報告も 1965 年になされたが⁴⁾この現象は OHP 治療部の酸素分圧が 250~300mHg にも高まるので組織の

*山形大学医学部泌尿器科

**斎藤労災病院高圧酸素治療部

修復力が十分代償されるとの見解もある³⁾。筆者の成績では家兎に30~35%の酸素濃度下に2ATAのOHP加圧を行うと、膀胱三角部の組織酸素圧は加圧前が 72 ± 6 mmHgであったのが、加圧53分後には 504 ± 58 mmHgに達している。膀胱頂部では加圧前の酸素組織分圧は 148 ± 5 mmHgであったのが加圧により30分後には512.5%, 45分後には616.7%, 60分後には510%に達している⁵⁾。筆者の実験と Bird and Telfer のそれとでは酸素濃度、実験動物が異なるので直接比較は出来ないが、筆者の実験ではOHP加圧を施行した膀胱部の血流は不変であり、Bird and Telfer の成績と異なっている⁴⁾。筆者はヒトの本態性高血圧症のモデル動物である高血圧自然発症ラット (SHR)、脳卒中易発症ラット (SHRSP) および正常血圧ラット (WKY) に対し、ヒトのOHP療法と同じ条件 (30~35%酸素混入下での2ATA, 90分/日) で1週間加圧実験を施行した⁶⁾。いずれのラットでも収縮期血圧、心拍数に大きな変化はなかったが、OHP処置を受けたSHR, SHRSPの腸間膜動脈の非コラーゲン蛋白質への標識リジンの取り込みは減少した⁶⁾。非コラーゲン蛋白質は血管収縮に関与すると見做されており⁷⁾、上記の条件にしたがえば、OHP療法は必ずしも血管収縮を惹起して、血圧を上昇させるといふ病態を生じさせないと筆者は推測している。また上記の条件 (ヒトのOHP療法と同じ条件) で尿中カリクレイン排泄量を測定するとOHP処置を受けたWKYでは無変化であったが、SHR, SHRSPともに尿中カリクレイン排泄量は有意に増加した⁸⁾。尿カリクレインは腎カリクレインと同一の由来をもつと見做されており⁹⁾、その降圧作用が強調されている。すなわち、OHPにより高血圧動物の降圧系 (カリクレイン) が亢進し、昇圧系 (非コラーゲン蛋白質の代謝亢進) が減弱すれば、高血圧動物あるいは高血圧患者に都合が良いかもしれない。いずれにせよ2ATAのOHP処置が高血圧を増悪させることは考えにくい。正常組織の酸素分圧に比し感染、外傷、浮腫では、それが改善することが知られている。そのような状態になると線維芽細胞や白血球機能が障害を受けやすくなる³⁾。

OHPは線維芽細胞の活性化、膠原繊維の増殖、白血球の殺菌力の増強に役立ち、組織酸素分圧を

高めて血管の新生、増殖に役立つと推測されている³⁾。放射線照射が長期間におよぶと血管の硬化や低酸素状態が知られている¹⁰⁾。壊死性筋膜炎の病態に対するOHP療法の作用機序はOHP療法のメカニズムを知る上で示唆にとむ。この疾患は急速に増悪し患者の死亡率は38%にも達する¹¹⁾。閉塞性動脈炎、浮腫は病態の進行とともに生じる。局所は虚血状態となって白血球の生理的機能を低下させる。OHPはこれらの病状を改善すると推測されている³⁾¹²⁾。

放射線腸炎

放射線腸炎は腸、膀胱、子宮、前立腺などの骨盤内臓器の悪性腫瘍に腫瘍に対する放射線療法後に生じてくる、時に難治性の疾患である。大腸からの出血で特に直腸、結腸に好発する。骨盤内臓器に対する照射で放射線障害の生じる割合は5~10%にも及ぶといわれている。過剰の放射線照射は細胞内DNAを傷つけ、修復不能におちいらせることもある¹⁴⁾。通常、前立腺癌への照射は60~70Gyの局所照射であるが、外腸骨や総腸骨リンパ節に転移のある際には更に照射量は増加する。筆者は前立腺癌患者で120Gyの照射を受けた患者に100%の酸素濃度下、2ATAのOHP療法を30回施行し、病変の改善に成功した²⁾。この症例が世界で初の成功例と推測される。全ての放射線腸炎に有効とは限らないであろうが、副作用も殆どなく広く試みられてよい治療といえよう (図1, 2)。放射線腸炎、放射線膀胱炎の発生を予防するため、なるべく病変部位 (悪性腫瘍の存在部位) に限定して照射すべきであろう。患者をトレンデレンブルグ体位にしたり、膀胱を充満させたりして照射するのはよい方法と推測される。照射6か月以上経過してから生じる腸の病変は直腸からの出血、肛門ないし会陰部痛、腹痛、重篤な際には膿瘍や瘻孔による穿孔の激しい症状が生じてくる¹⁴⁾。患者の局所所見は出血巣、粘膜の肥厚、血管腔の開大で、OHP療法で自験例は改善した。病理組織学的には、毛細血管や細小動脈の血栓ができて、それが内皮細胞に障害を与えているように思われる。Hasletonらによれば、放射線障害をおこした腸管の病変は動脈、細小動脈が主体であり静脈はそれにつぐ程度の障害であるという¹⁵⁾。筆者が経験した例では生検した大腸には結合織の増生

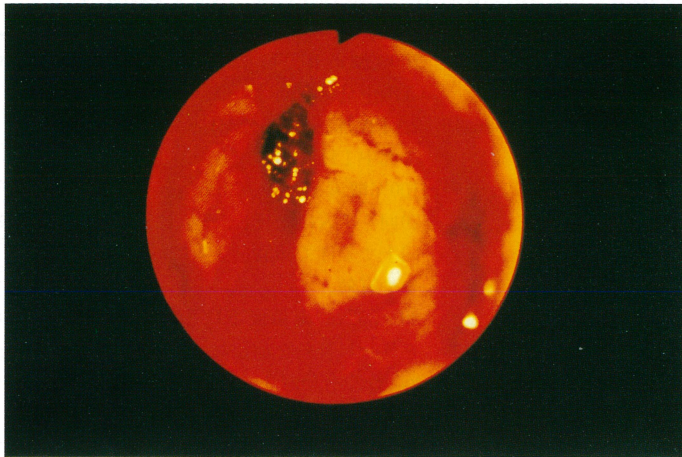


図1 放射線腸炎患者の OHP 療法前の内視鏡所見
S 字腸粘膜の出血，血管拡張が著しい。

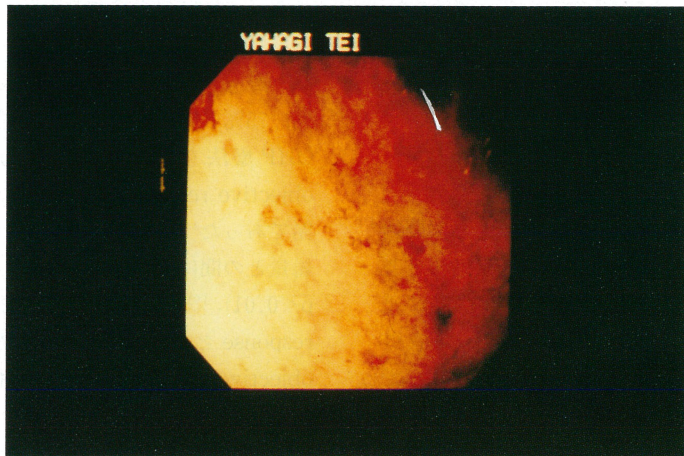


図2 放射線腸炎患者の OHP 療法後の内視鏡所見
S 字腸粘膜はほぼ正常である。

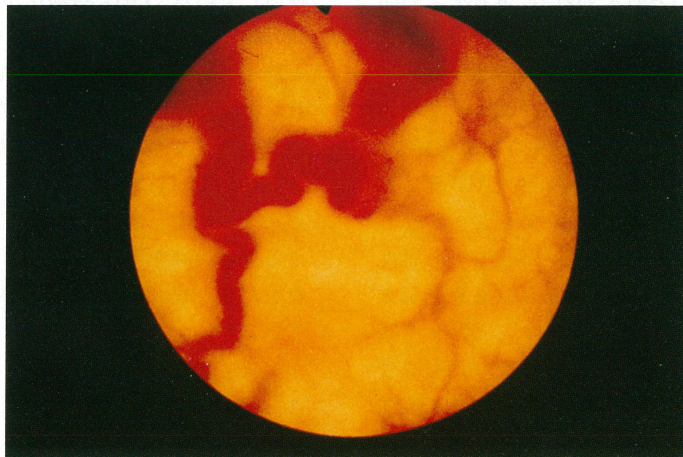


図3 放射線膀胱炎患者の膀胱鏡所見
Tele angiectasis が著しい。

表 1 放射線膀胱炎に対する諸家の OHP 治療条件とその成績

Weiss ら (1985) ¹⁾	100%酸素濃度下, 2ATA 加圧で 2 時間/日×60回。 3 例中全例有効
Schoenrock and Cianci (1986) ¹⁷⁾	2ATA 加圧で105分/日×2 回×19回。 1 例中 1 例有効
Rijkmans ら (1989) ¹²⁾	100%酸素濃度下, 3bar pressure 加圧で90分/日× 20回を 7 人に施行し, 5 人に著効, 2 人にやや有効。 同上で条件で40回を 3 人に行い 1 人に著効, 2 人に やや有効。
Nakada ら (1992) ²⁰⁾	30~35%酸素濃度下に 2ATA 加圧で90~120分/日 を施行し著効を示した 3 人は OHP 療法が41, 51, 69 回。やや有効例 2 人は OHP 療法20回, 32回, 無効例 1 人は OHP 療法59回。
Norkool ら (1993) ²¹⁾	100%酸素濃度下, 2.4ATA 加圧で90分/日×28日。 著効 4 例, やや有効 2 例。

が強く、浮腫、血管拡張、核に異形成の散見される線維芽細胞の増殖であった²⁾。

放射線膀胱炎

この疾患に OHP 療法が有効であることを最初に Weiss らは報告したが、彼等がこの疾患の患者 3 人に OHP 療法を試みた理由は下顎の骨髄壊死に対して OHP が有効であったことにヒントを得たためであったという¹⁾¹⁶⁾。3 人の患者に対しては100%酸素濃度, 2ATA で1日 2 時間施行されたが特筆すべき点は60歳, 57歳, 80歳の女性患者にそれぞれ60回もの OHP 療法を行っていることであろう。80歳の Grade II の膀胱癌患者では、壊死組織の縮小が報告されている¹⁾。筆者を含め諸家での治療成績も比較的良好であるが^{17)~20)}、どのような条件で治療するのが最も治療効果を高め、再発率を減少させるのであろうか? 表 1 に諸家の治療成績を示す(図 3)。筆者は良好な治療成績を、当初は得ていたが、その後、必ずしも OHP 療法で本病変が改善しない症例を経験するようになった。放射線療法で改善した症例と不変ないし軽度改善例とを比較すると、前者の総照射線量が 55±1Gy であるのに比し後者のそれは 73±7Gy で後者の方が有意に多く (P<0.05) 骨盤部に照射を受けており、病気の自覚改善度を Parsons²²⁾の変法により、objective response として評価すると(治療後の改善度が治療前と変わらない際は 0%, 完治

した際を100%とし、その中間の改善度を25%, 50%, 75%とそれぞれ患者に自己評価させる方法)、OHP 療法を受けた放射線膀胱炎患者全体の objective response (% improvement) は75±12%であった¹⁹⁾。この objective response と放射線総量との間には負の相関が見られた (r=-0.85, p<0.01)¹⁹⁾。また筆者の成績では objective response と OHP 療法の治療期間, あるいは objective response と放射線射後より発病に至る期間には何の相関も見られなかった¹⁹⁾。筆者は OHP 療法を30~35%の酸素濃度で施行したり, あるいは100%酸素濃度で行ったりしており, いずれの条件が最もこの疾患に対して有効であるかを検討している。OHP 療法をかなりの期間(平均約 49日間) 施行すれば本疾患の再発は認められなかったが¹⁹⁾、その後症例を重ねて治療を続けるにつれ、再発例も散見するようになった。当教室では再発例を可及的に減少させるために他の治療を加えたりして試行錯誤の現状である。OHP 療法のさらなる発展が期待される。筆者は OHP 療法による重篤な副作用は経験していないが、近視が進行したり、視力障害、閉所恐怖症なども報告されている²²⁾。

ま と め

絶対圧 2 気圧, 酸素濃度30~35%あるいは100%, 90分/日の OHP 療法を数週間施行することに

より放射線腸炎, 放射線膀胱炎の病態が改善される症例を多数, 経験した。非改善例, 再発例も認められ, これらの症例に対しては, さらなる何等かの治療が必要であるが, 現時点では放照性障害により生じたこれらの病変の治療に, OHP 治療を是非施行すべきであろう。

〔参 考 文 献〕

- 1) Weiss, J.P., Bolland, F. P., Mori, H., Gallagher, M., Brereton, H., Preate, D. L., and Neville, E. C.: Radiation induced cystitis with hyperbaric oxygen J Urol 134:352-354, 1985
- 2) Nakada, T., Kubota, Y., Sasagawa, I., Suzuki, H., Yamaguchi, T., Ishigooka, M. and Kakizaki, H.: Therapeutic experience of hyperbaric oxygenation in radiation colitis: report of a case. Dis Colon Rectum 36:962-965, 1993
- 3) Kindwall, E. P., Gottlieb, L. J. and Larson, D. L.: Hyperbaric oxygen therapy in plastic surgery: a review article. Plastic Reconstruct Surgery 88:898-908, 1991
- 4) Bird, A. D. and Telfer, A. B. M.: Effect of hyperbaric oxygen on limb circulation. Lancet 1: 355-356, 1965
- 5) Nakada, T.: Hyperbaric oxygenation for experimental bladder tumor. I. Tissue oxygen tension of the rabbit bladder during hyperbaric oxygenation. Eur Urol 14:145-149, 1988
- 6) 中田瑛浩, 齋藤春雄, 太田幸吉, 千見寺勝, 松下徳良, 樋口道雄: 高血酸素の高血圧自然発症ラットの血管タンパク代謝に与える影響. 日高圧医誌 19: 157-160, 1984
- 7) Nakada, T., Sasagawa, I., Kubota, Y., Suzuki, H., Kakizaki, H. and Adachi, Y.: High level of noncollagenous protein of spermatic vein in patients with varicocele. J Urol 151:1539-1542, 1994
- 8) 中田瑛浩, 片山喬, 齋藤春雄, 太田幸吉, 三枝俊夫, 千見寺勝, 松下徳良, 樋口道雄: 高血酸素の高血圧自然発症ラットにおける血管タンパク質代謝および尿中カリクレイン排泄量に与える影響. 日高圧医誌 18: 27-34, 1983
- 9) Levinsky, N. G.: The renal kallikrein-kinin system. Circ Res 44: 441-451, 1979
- 10) Larson, D. L., Lindver, R. D., Lane, E. and Goepfert, H.: Major complications of radiotherapy in cancer of the oral pharynx: A ten-year retrospective study. Am J Surg 146: 531-536, 1983
- 11) Thom, S. R.: Hyperbaric oxygen therapy. J. Intensive Care Med 4: 58-61, 1989
- 12) Riseman, J. A., Zamboni, W. A., Curtis, A., Graham, D., Konrad, H. R. and Ross, D. S.: Hyperbaric oxygen therapy for necrotizing fasciitis reduces mortality and the need for debridements. Surgery 108: 847-850, 1990
- 13) Schelhammer, P. F., Jordan, G. H. and Mahi, A. M.: Pelvic complications after interstitial and external beam irradiation of urologic and gynecologic malignancy. World J. Surg 10: 259-268, 1986
- 14) Lohanson, R. J. and Carrington, B. M.: Pelvic radiation disease. Clin radiol 45: 4-12, 1992
- 15) Hasleton, P. S., Carr, N. and Schofield, P. F.: Vascular changes in radiation bowel disease. Histopathology 9: 517-534, 1985
- 16) Beumer, J., Harrison, R. K. Sanders, B., and Kurrasch, M.: Osteoradionecrosis: predisposing factors and outcomes of therapy. Head Neck Surg 6: 819-827, 1984
- 17) Schoenrock, G. J. and Ciand, P.: Treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen. Urology 27: 271-272, 1986
- 18) Rijkmans, B. G., Baker, D. J., Dahhwiwala, N. F. and Kuarth, K. H.: Successful treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen. Eur Urol 16: 354-356-1989
- 19) 中田瑛浩, 泉谷健, 山口寿功, 笹川五十次, 久保田洋子, 齋藤雅昭, 石郷岡学, 加藤滉, 千見寺勝, 齋藤春雄: 主な放射線膀胱炎患者に対する高血酸素療法. 日高圧医誌 126: 145-150, 1991
- 20) Nakada, T., Yamaguchi, T., Sasagawa, I., Kubota, Y., Suzuki, H. and Izumiya, K.: Successful hyperbaric oxygenation for radiation cystitis due to excessive irradiation to uterus cancer. Eur Urol 22: 294-297, 1992
- 21) Norkool, D. M., Hampson, N. B., Gibbons, R. P. and Weissman, R.: Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced hemorrhagic cystitis. J Urol 150: 332-334, 1993
- 22) Parsons, C. I.: Successful management of radiation cystitis with sodium perstosanolpolysulfate. J Urol 136: 813-814, 1986