

【原著】

# 放射線膀胱炎に対する高気圧酸素治療の血尿を指標とした長期治療成績

中田瑛浩, 斉藤順之, 千見寺 勝, 香田真一, 樋口道雄, 川田欽也, 石田 修  
斉藤労災病院

放射線膀胱炎患者24例(年齢:63±2歳)に対し高気圧酸素(HBO)療法を施行し,7.2から15(平均 9.8±0.5)年間経過を追跡した。

- (1)血尿は全例で激しく,67%の患者で輸血を要した。治療2年後には全例輸血は不要となった。
- (2)高年齢(69±3歳)患者で発病までの期間が短く(1.6±0.4年),照射線量が多い(82±6 Gy)患者では再発,難治例が多かった。
- (3)膀胱組織のmalondialdehyde(MDA)濃度が高い症例は再発率が高く難治であり,この測定値が予後の指標となりうる事が推測された。
- (4)再発,難治例に対してはHBOのintermittent療法で良好な成績をえた(Subjective Response 87±4%, Objective Response 84±6%)。
- (5)約10年間で未治3例(12.5%),軽快,治癒21例(87.5%)であり,難治例には本治療が有効と推測された。

キーワード 放射性膀胱炎, 血尿, 高気圧酸素治療, マロンドアルデヒド

## Treatment of Radiation-induced Hemorrhagic Cystitis with Hyperbaric Oxygen : Long Followup Study with Special Reference to Hematuria

Teruhiro Nakada, Yoriyuki Saito, Masaru Chikenji, Shinichi Koda, Michio Higuchi, Kinya Kawata, Shu Ishida

Saito Rosai Hospital

The effect of the hyperbaric oxygenation was evaluated in 24 patients with radiation cystitis. Nine male and 15 female patients with radiation cystitis were treated with hyperbaric oxygenation at 2 atmospheric absolute pressures for 90 minutes daily for the average of 59±3 days and followed from 7.2 to 15 years with the average of 9.8±0.5 years.

Following results were obtained:(1)blood transfusion was withdrawn in all patients 2 years after this therapy;(2)8 patients at the age of 69±3 years, treated with excessive pelvic irradiation(82±6 Gy)required repeated cycles of HBO treatment;(3)high bladder content of malondialdehyde(MDA) appeared to be the indicator of possible recurrence or intractable lesion of this disease;(4)intermittent HBO treatment induced favorable subjective(87±4%) and objective responses(84±6%) in recurrent patients, respectively.

Based on these findings, hyperbaric oxygenation appears to be effective treatment for patients with radiation-induced hemorrhagic cystitis.

keywords radiation cystitis, hematuria, hyperbaric oxygen(HBO)therapy, malondialdehyde

## はじめに

放射線照射は悪性腫瘍の治療に勿論、有効であるが、過剰に照射すると時に照射部位に動脈内膜炎、組織の繊維化、壊死が生じてくる。病変は多くの症例で進行性であり、その修復にバイパス手術や病変組織の切除術などがなされてきた。これらは必ずしも根治治療とはならず、しばしばQOLを低下させる。下顎骨の放射線壊死に対してhyperbaric oxygen (HBO) therapy (HBO) 治療が有効な事をMarxは最初に報告した<sup>1)</sup>。WeissらはMarxの手法を放射線膀胱炎患者にも応用し、頑固な血尿を主症状とするこの疾患にHBO療法を試みきわめて好成績を得た<sup>2)</sup>。

筆者らも6例の子宮がん患者に生じた放射線膀胱炎に対して、HBO療法を施行し、5例に好成績を得た<sup>3)</sup>。以来、HBO療法は多くの国々に広まった。しかし再発例や難治例も報告されるようになり、長期の治療成績が必要となった。長期の追跡は極めて少なく、信頼できる成績も相反している<sup>4) 5)</sup>。筆者らは24例の放射線膀胱炎患者を約10年間追跡調査できたので、その概要を述べてみたい。

## 対象および方法

対象は男性8例、女性16例の放射性膀胱炎患者で、初診時の年齢は39～82歳、平均年齢 63±2歳である。原疾患は子宮頸癌が最も多く、膀胱癌、前立腺癌、直腸癌の順が多い。照射後の放射線膀胱炎発症期間、照射線量、臨床症状、膀胱鏡所見をFig. 1に示す。症状の発現では血尿が顕著である(Table 1)。輸血患者は16例であり、非輸血患者は8例であった。HBO治療は多人数用の高気圧酸素治療装置 (Barotec Hanyuda Co., Tokyo) を用いて絶対気圧 2気圧の加圧を酸素吸入患者に対して90分/日、週6回、合計20～69回、平均51±2回施行した。8例には13クール(平均 15±2回/クール、平均25±1回/人)の追加HBO治療を行った。治療成績は主観的反応 (subjective response) と客観的反応 (objective response) を夫々別に評価した<sup>3)</sup>。即ち、前者では頻尿、排尿痛、尿失禁が生じない状態を治癒、頻尿ある

いは排尿痛のいずれかが軽度にあり他の症状がなければ軽快、頻尿あるいは排尿痛のいずれかのみが消失して尿失禁も消失していれば不変、上記の3症状のうち1症状でもその程度が強ければ(++)ないし(+++)増悪、尿失禁が認められれば増悪とし、subjective response, 100, 75, 50, 0とした。後者では輸血をせず、尿中赤血球数が(-) (結果を参照)、膀胱鏡所見が正常ならば治癒、輸血をせず、尿中赤血球数が(+) (結果を参照)、膀胱鏡所見が正常ならば軽快、輸血せず、尿中赤血球数が(+) (結果を参照)、膀胱鏡所見が(+) (軽微にある)ならば不変、上記の3症状のうち1症状でもその程度が強ければ(++ないし+++ )増悪、輸血を受ければ増悪とし、objective response, 100, 75, 50, 0とした。10例の患者に膀胱生検を施行し病理組織学的検査と共に、組織中のmalondialdehyde (MDA)濃度を測定した。6例の健常膀胱組織のMDAも測定し、対照とした。得られた結果は平均値±標準誤差で示した。群間の比較はpaired, unpaired Student t testを適宜用いた。p<0.05にて統計学的有意差とした。

## 結果

約10年間に及ぶ治療成績の概要はFig. 2に示す如くである。輸血は治療前には24例中16例(66.7%)に要したが、HBO療法により1年後には1例のみとなり、2年以降は輸血は不要となった。尿中赤血球陽性の程度は尿沈渣を400倍にて検鏡し、赤血球数が30個以上を強陽性(+++)、20-29個を中等度陽性(++)、10-19個を軽度陽性(+)で示すと、15例(62.5%)の強陽性例が1年後で37.5%、2年後に12%であり改善した。10年間の治療成績の経過をTable.1, Fig. 2に示す。頻尿の程度を1日の排尿回数で示した。30回以上を著しい頻尿(+++)、20-29回を中等度頻尿(++)、10-19回を軽度頻尿(+)、9回以下を頻尿なし(-)と定義した。頻尿は治療前は(+++)が14例(58.3%)、(++)が5例(20.8%)であったがHBO治療により年月の経過と共に改善した。膀胱鏡所見も次第に改善した(Fig. 3)。顕微鏡的血尿、頻尿が消失しないのは再発

Table 1 Degree of characteristic symptoms and cystoscopic appearance of 24 patients with radiation cystitis before HBO treatment.

symptoms	Degree of examined variables			
	-	+	++	+++
*Hematuria	0 (0)	0 (0)	9 (37.5)	15 (62.5)
**Pollakisuria	1 (4.2)	4 (16.7)	5 (20.8)	14 (58.3)
Miction pain	2 (8.3)	3(12.5)	14 (58.3)	5 (20.8)
Urinary incontinence	15 (62.5)	3 (12.5)	4 (16.7)	2 (8.3)
***Cystoscopic findings	0 (0)	4 (16.7)	11 (45.8)	9 (37.5)

\*Urine RBC/HPF : (-)<10, (+) 10~19, (++) 20~29, (+++) 30<

\*\*Voiding frequency/day : (-)<9, (+)10-19, (++) 20-29, (+++) 30<

\*\*\*Degree of endoscopic findings : See detail in reference (3).

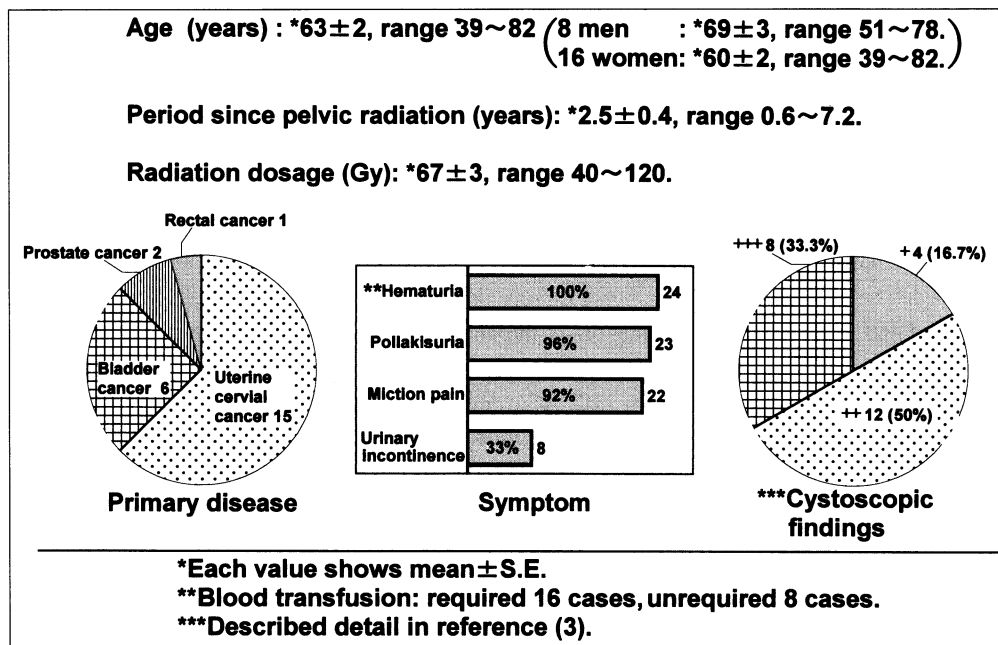


Fig.1 Characteristics of 24 patients with radiation cystitis before HBO treatment.

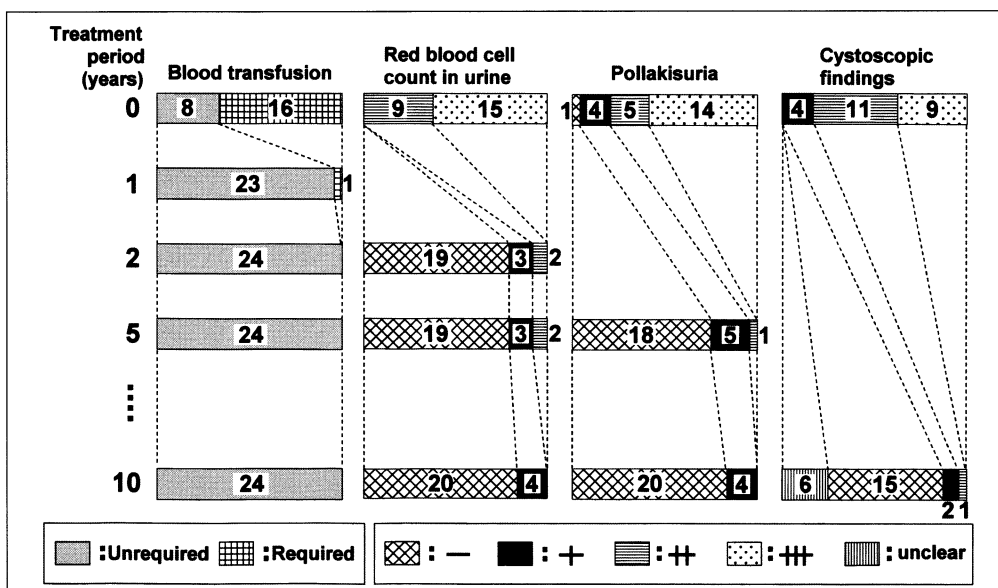


Fig.2 Changes of blood transfusion requirement, red blood cell count in urine, pollakisuria and cystoscopic findings (described detail in reference 3) in 24 patients received intermittent HBO treatment during 10 years.

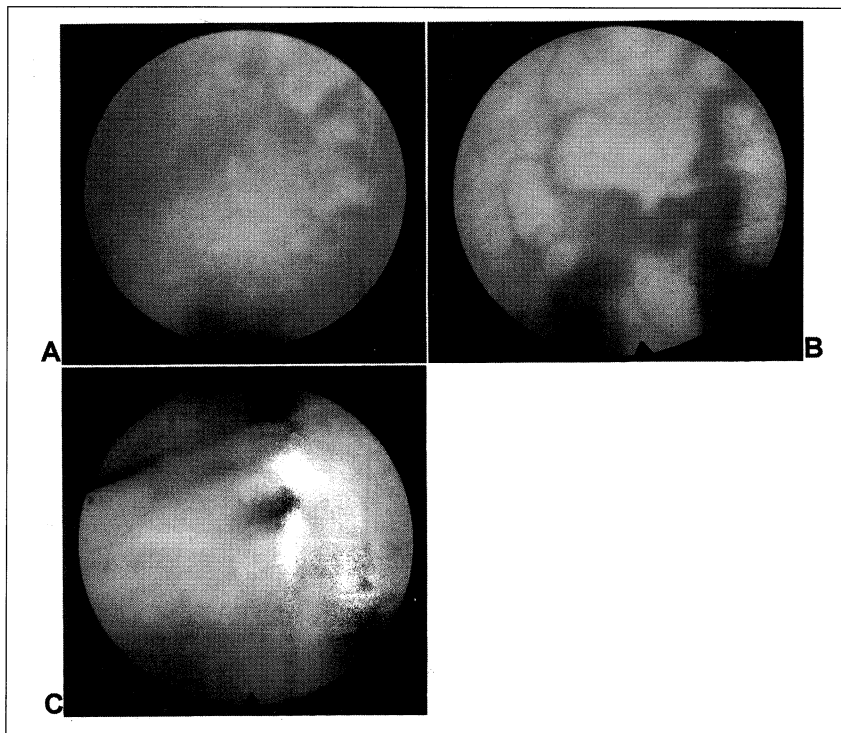


Fig.3 Cystoscopic findings in a patient with radiation cystitis before HBO therapy, showing local hyperemia (A), teleangiectasis without hyperemia on day 10 following HBO treatment (B), and normal appearance of the bladder mucosa with left spindle form ureteral orifice following successive HBO treatment (C).

Table 2 Comparison of clinical characteristics between easily cured patients with radiation cystitis and recurrent or intractable patients with radiation cystitis.

	Easily cured pts. (N=16)	Recurrent or intractable pts. (N=8)
Age (years)	60±2	69±3
Sex (men:women)	4:12	5:3
Period since pelvic radiation (years)	3.0±0.5	1.6±0.5
Radiation dosage (Gy)	60±2	82±6
Blood transfusion cases	9 (56%)	7 (88%)
Severe hematuria cases (++)	9 (56%)	6 (75%)
Severe pollakisuria cases (++)	8 (50%)	6 (75%)

Significance of differences between two groups : \*p<0.05 , \*\*p<0.01  
N : Number of patients.

例があるためと推測された。1クルールのHBO治療で自覚的、他覚的症狀が消失し、以後治療を要さない症例を易治癒例とし、複数回HBO治療を要した症例を再発、

難治例とし易治癒例と再発、難治例の特徴を比較すると(Table 2)、再発、難治例では易治癒例より9歳ほど高齢であり、照射後の発病期間は約1.4年短かった。被

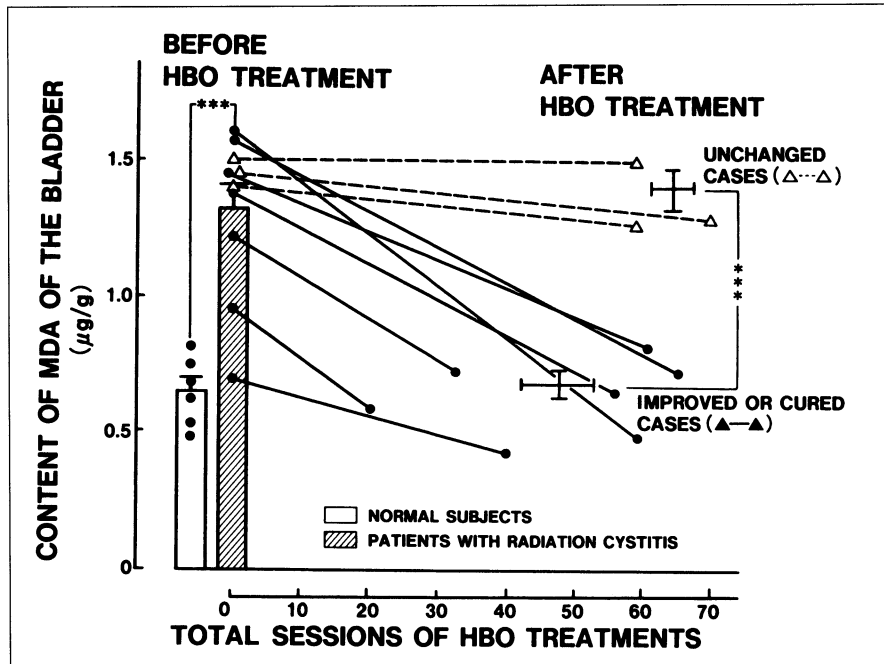


Fig.4 Content of MDA of the bladder ( $\mu\text{g/g}$ ) in normal subjects and patients with radiation cystitis before and after HBO treatments.  
Each column with bar represents mean $\pm$ S.E.  
Significance of difference between two groups: \*\*\* $p<0.001$ .

曝線量は約22Gy多かった。

膀胱組織中のmalondialdehyde(MDA)含量は(Fig. 4), 放射線膀胱炎患者では健常者より高く, 再発, 難治の放射線膀胱炎患者では易治癒性放射線膀胱炎患者より高レベルであった( $p<0.001$ )。

### 考察

HBO療法が放射線照射後に生じる組織障害の修復に有効か否かを正しく評価するのは容易ではない。一般的にはAmerican Heart Association(AHA)Grade, National Cancer Institute (NCI) Grade, Clinical Evidenceなどが用いられているが<sup>5)</sup>, あまり普及していない。randomized control trial がHBO治療ではやりにくいのが実情であろう。経験を重視した報告が多いが, 従来の止血法で改善しなかった放射性膀胱炎がHBO療法にて76.3%の患者で効果があったとする報告<sup>5)</sup>, 3例中3例で有効と報告したWeissら<sup>2)</sup>はその後, 症例を追加し, 13例中12例で有効であったと述べている。筆者らの初期の成績でも6例の放射性膀胱炎患者に45 $\pm$ 6回, HBO治療を施行し5例の成功例を得た<sup>3)</sup>。

他の報告も好成績を挙げたという。因みに, 10例中6例<sup>6)</sup>, 14例中8例<sup>7)</sup>, 20例中16例<sup>8)</sup>, 13例中12例<sup>4)</sup>が有効であったなどである。一方, Del Pizzoらは長期の追跡を行い, HBO療法を施行しても患者の多くが回腸ルー普造設術などの尿路変更術を受けており, HBO療法のみではその効果に限界があると述べている<sup>9)</sup>。Del Pizzoらの報告を検討すると追跡期間が2.5年では有効率は73%であり良好である。しかし5.1年間の追跡成績は27%で不良である<sup>9)</sup>。その原因を彼等は被曝線量の多さに帰している<sup>9)</sup>。自験例と比較すると, Del Pizzoらの11例は平均年齢62歳, 平均被曝線量76Gyであるのに対し, 自験再発, 難治例患者は69 $\pm$ 3歳, 被曝線量は82 $\pm$ 6 Gyであり, 民族が異なるものの, 自験例の方がむしろ条件が悪い。再発, 難治例にすでに述べた如くに(対象および方法)間歇的HBO療法を行い, subjective response 87 $\pm$ 4%, objective response 84 $\pm$ 6%の好成績を得ている。放射線膀胱炎ははじめは膀胱粘膜の浮腫, 血管拡張, 粘膜出血であるが, 次第に間質の結合織が増生し, 平滑筋の繊維化, 閉塞性動脈内膜炎も生じてくる。この状態での外

科的処置は必ずしも成功するとは限らない。組織酸素分圧が5～15mmHgと低いと、創傷治癒力も低下する<sup>10)</sup>。HBO療法と同じ条件で動物に加圧実験を施行すると血流の豊富な膀胱三角部でも、血流の乏しい膀胱頂部でも酸素組織分圧が著しく高くなる<sup>11)</sup>。ラットにHBO処置を加えると、微細な血管新生が生じる事も証明されている<sup>12)</sup>。同様の変化がヒトにも起こると推測されておりHBO療法は放射線膀胱炎にまず施行してよいようである。実際に本患者を治療しある程度、病状が軽減した際、どの時点でHBO治療を中止するかは誰もが迷う。もし膀胱組織のMDA濃度が高ければHBO療法を長く行うか、症状の出現した時にHBO療法を追加するのがよいと筆者らは考えている。そのような煩雑な検査を好まなければ、前述した如く(結果)、やや高齢で(69±3歳)、放射線照射後の発病期間が短く(1.6±0.4年以下)、放射線被曝量の高い(82±6 Gy以上)症例では再発、難治の可能性が高いと見做して、患者と相談しQOLの高い方法を選択すべきであろう。HBO療法は骨盤腔内臓器の放射線障害、たとえば放射線腸炎にも有効である<sup>13)</sup>。症例により放射性膀胱炎、放射性腸炎を合併する事もあり<sup>14)</sup>、本治療を施行するのも一法であろう。

HBO療法を中止しても効果が持続するのはなぜであろうか? Marxらの実験ではHBO処置は血管新生を促進するという<sup>12)</sup>。Vascular densityが著しく増加すれば治療をやめても組織の虚血状態は改善するはずである。この事を念頭において放射線被曝障害の治療を根気よく行う必要がある。筆者は放射性膀胱炎患者にHBO療法を施行し約10年間追跡した。全例、尿路変更手術はせず、少なくとも輸血は不要となった。すでに強調されているが<sup>15)</sup>、evidence-based medicineとしてHBO治療が評価される事が是非、必要であろう。

尚、出血の激しい放射性膀胱炎では時に膀胱タンポナーデが生じる。即ち膀胱腔内に凝血塊が生じて内尿道口や膀胱頸部を塞いだり、膀胱壁との位置関係が不都合だと排尿困難、血液を混じた尿失禁、尿閉が生じて来る。HBO治療の繰り返して効果が得られつつある過程でも、膀胱タンポナーデの際には、とりあえず

凝血塊を取り除く必要がある。洗浄が過度であると膀胱出血を助長する事もあるので注意が必要である。また膀胱洗浄液が吸引できず、膀胱が膨満する事も稀でない。洗浄キャシーターを変えたり、種々の工夫で尿流がコントロールできなければ一過性の膀胱瘻造設も時にはやむをえない。急激な膀胱出血には下腹壁動脈、内腸骨動脈の塞栓術が行われることもある。放射線膀胱炎の治療は患者、医療者ともに忍耐を必要とする。

### おわりに

放射線膀胱炎は血尿を主訴とする重篤な疾患で、止血剤を中心とする従来の治療ではその効果に限界がある。放射線被曝が終了し、癌も消失して安心したころ生じてくる。HBO療法がこの疾患の現時点でのfirst choiceとなっているが<sup>2)~4), 6)~9)</sup>、再発、難治例に対する処置が最近、世界中で問題となっている。筆者らは長期の追跡が可能であった24例の治療経験をのべ、特にHBOの間歇的施行の必要性を強調した。膀胱や腸だけでなく、放射線被曝により生じる放射線骨髄炎、頭頸部の軟部組織、胸壁、神経組織、四肢の壊死組織に対する有効性が報告されはじめている<sup>5)</sup>。

HBO療法は強い副作用もなく放射線被曝障害、あるいはその予防に考慮してよい方法であろう。

### 文献

1. Marx RE, Part II : A new concept in the treatment of osteoradionecrosis. J. Oral Maxillofac Surg, 41: 351-357, 1983
2. Weiss JP, Boland FP, Mori H, Gallagher M, Brereton H, Preate DI: Treatment of radiation-induced cystitis with hyperbaric oxygen. J Urol, 134: 352-354, 1985
3. Nakada T, Yamaguchi T, Sasagawa I, Kubota Y, Suzuki H, Izumiya K: Successful hyperbaric oxygenation for radiation cystitis due to excessive irradiation to uterus cancer. Eur Urol, 22: 294-297, 1992

4. Weiss JP, Mattel DM, Neville EC, Harno PM: Primary treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: 10-year experience. *J Urol*, 151: 514-517, 1994
5. Feldmeier JJ, Hampson NB: A System review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: An evidence based approach. *UHM*, 29: 4-30, 2002
6. Rijkmans BG, Bakker DJ, Dabhoiwala NF, Kurth KH: Successful treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen. *Eur Urol*, 16: 354-356, 1989
7. Norkool DM, Hampson NB, Gibbons RP, Weissman RM: Hyperbaric oxygen for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *J Urol*, 150: 332-334, 1993
8. Lee HC, Liu CS, Chiac C, Lin SN: Hyperbaric oxygen therapy in hemorrhagic cystitis: A report of 20 cases therapy. *UHM*, 21: 321-327, 1994
9. Del Pizo JJ, Chew BH, Jacobs SC, Klar GN: Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen long term followup. *J Urol*, 160: 731-733, 1998
10. Wattel F, Mathieu D, Coget, JM, Billard W: Hyperbaric oxygen therapy in chronic vascular wound management. *Angiology*, 41: 59-65, 1990
11. Nakada T: Hyperbaric oxygenation for experimental bladder tumor. I. Tissue oxygen tension of the rabbit bladder during hyperbaric oxygenation. *Eur Urol*, 14: 145-149, 1998
12. Marx RE, Ehler WJ, Tayaponsak P, Pierce LW: Relationship of oxygen does to angiogenesis induction in irradiated tissue. *Am J Surg*, 160: 519-524, 1990
13. Nakada T, Kubota Y, Sasagawa I, Suzuki H, Yamaguchi T, Ishigooka M, Kakizaki H: Therapeutic experience of hyperbaric oxygenation in radiation colitis. Report of a case. *Dis Colon Rectum*, 36: 962-965, 1993
14. Mayer R, Klemen H, Quehenberger F, Sankin O, Mayer E, Hacki A, Smolle-Juettner FM: Hyperbaric oxygen-an effective tool to treat radiation morbidity in prostate cancer. *Raiother Oncol*, 61: 151-156, 2001
15. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes KB, Richardson WS: Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ*, 312: 71-72, 1996