

## ●原 著

## 重篤な放射線膀胱炎患者に対する高圧酸素療法

中田 英浩\* 泉谷 健\* 山口 寿功\* 笹川五十次\*  
 久保田洋子\* 斎藤 雅昭\* 石郷 岡学\* 加藤 滉\*\*  
 千見寺 勝\*\*\* 斉藤 春雄\*\*\*

放射線膀胱炎は骨盤腔内の悪性腫瘍に対して放射線療法を施行した後に生じる重篤な病変である。この疾患は血尿、頻尿、排尿痛あるいは膀胱容量の減少を来す。高圧酸素療法は放射線照射に起因する組織の障害にも適応があるとする見解は以前よりある。筆者らは8例の本症患者に絶対圧2気圧、酸素濃度30～35%の高圧酸素療法を90～120分/日、合計平均49日間施行した。治療成績は良好で8例中6例が、膀胱鏡所見で病変粘膜であったものが正常粘膜となっており、やはり8例中6例で自覚症状・他覚症状ともに改善していた。

何ら重篤な副作用はなく、本疾患に高圧酸素療法は有効であると推測された。

キーワード：放射線膀胱炎、高圧酸素療法、血尿、膀胱鏡所見

### Hyperbaric Oxygen Therapy in Patients with Serious Radiation Cystitis

Teruhiro Nakada\* Ken Izumiya\* Toshiyuki Yamaguchi\* Isoji Sasagawa\* Yoko Kubota\* Manabu Ishigooka\* Akira Katoh\*\* Masaru Chikenji\*\*\* Haruo Saito\*\*\*

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

\*\*Department of Anesthesiology, Yamagata University, School of Medicine, Yamagata, Japan.

\*\*\*Hyperbaric Oxygenation Institute Saito Rosai Kyokai Hospital, Chiba, Japan.

Radiation cystitis occurs as a serious complication of treatment following irradiation to pelvic malignancies. This disease presents hematuria, pollakisuria, miction pain or decreased bladder capacity. Previous concept of radiation-induced tissue damage involves therapy by hyperbaric oxygen. We have treated 8 patients with radiation cystitis with hyperbaric oxygen in a hyperbaric chamber at 2 atmospheric absolute pres-

ures under an environment of air saturating with 30～35% of oxygen for 90～120 minutes daily for the average of 49 days. After the treatment complete healing of the damaged bladder mucosa was noted cystoscopically in 6 of 8 cases. The subjective or objective favorable responses to hyperbaric oxygen therapy were also observed in 6 of 8 patients. No serious side effect was encountered during the treatment. The application of hyperbaric oxygen appears to offer beneficial effect on the treatment of radiation cystitis.

### Keywords :

Radiation cystitis  
 Hyperbaric oxygen therapy  
 Hematuria  
 Cystoscopic finding

### 緒 言

前立腺癌、膀胱癌あるいは子宮頸部癌の患者では骨盤部に過剰の放射線を受けることがある。放射線療法は上記の悪性腫瘍の治療に有効であるが、軟部組織にも障害を与えることが知られている。膀胱は特に放射線被曝に弱く、ほとんどコン

\*山形大学医学部泌尿器科

\*\*山形大学医学部麻酔科

\*\*\*斎藤労災病院高圧酸素治療部

コントロール不能な重篤な血尿をとまなう放射線膀胱炎が生じることもある。従来、様々の治療法が試みられてきたが、治療効果は不確実で副作用も時に著しく、確定した治療法はなかったが、近年 Weiss<sup>1)</sup>らが、3例の放射線膀胱炎患者に高圧酸素(OHP)療法を最初に施行し好成績を得てから、本療法が一部の研究者により試みられるようになった<sup>2)3)</sup>。しかしながら本療法はそれほど普及しておらず、未知の点も多い。著者らは8例の放射線膀胱炎患者に HBO 療法を施行したのでその臨床経験について述べる。

### 対象および方法

対象は8例の女性の放射線膀胱炎患者である。いずれも子宮癌で骨盤腔内に放射線療法を受けたことが膀胱炎の病因となっている。以下にその病歴を概説する。

症例1：61歳の女性である。子宮癌に対して51Gyの放射線療法を受けた。照射2年後より血尿、頻尿が強くなり、時に尿失禁を生じる程であった。止血剤、抗生剤の投与も無効で、膀胱鏡では粘膜全体が充血していた。

症例2：61歳の女性で、子宮頸癌の術後に52Gyの放射線療法を手術野に受け、1.5年後に血尿、排尿痛、頻尿が生じた。膀胱鏡では血管拡張が著明であった。止血剤の投与は無効で貧血も進行し間欠的な輸血が必要であった。

症例3：56歳の女性である。骨盤腔内に子宮癌のため56Gy外照射術を受け1.3年後に放射線膀胱炎が生じてきた。血尿、頻尿、排尿痛、下腹部重圧感が強く、止血剤、抗生物質の投与、膀胱腔へのアルム液の注入も症状の軽減に役立たなかった。膀胱鏡では粘膜の全面におよぶ充血、潰瘍の局所的発生が認められた。

症例4：54歳の子宮頸癌患者で術後60Gyの外照射療法を受けた。癌の再発はなかったが、照射2.1年後より血尿が著しく、凝血のため尿閉が生じることもあった。膀胱鏡所見は膀胱粘膜の血管拡張が著しかったが、粘膜の浮腫も三角部を中心に認められた。止血剤の投与、トロンビンの膀胱腔内注入も血尿を軽減させることはできなかった。

症例5：67歳の女性で、子宮癌に対して58Gyの外照射を受けた。照射直後より下腹部不快感が続き、和漢薬などの投与を近医より受けていたが、

症状は不変で、照射後3年経過した頃より排尿痛、残尿感を合併する血尿が強度となってきた。膀胱鏡では局所性の充血と膀胱粘膜全体の浮腫が認められた。止血剤、抗生剤の投与でも症状は不変であった。

症例6：59歳の女性で、1.2年前に子宮癌の手術を受けた。術後80Gyの外照射を術野であった骨盤腔内に受けた。下腹部自発痛、頻尿、血尿が生じるようになり、膀胱鏡では粘膜の充血、浮腫が見られた。下腹部に膀胱皮膚瘻も生じるようになり、しばしばフォーリー・キャシター膀胱腔内留置も必要となった。止血剤の投与、アルム液での膀胱腔内注入も止血を成功させることはできなかった。

症例7：49歳の女性で47歳のとき、子宮癌の手術を受けた。術後、2.1年で放射線膀胱炎が生じ血尿、頻尿が強度となった。膀胱鏡では膀胱粘膜全体の充血と局所性潰瘍が見られた。止血剤投与はほとんど症状を改善させなかった。

症例8：64歳の子宮癌術後の患者である。術後放射線療法を施行され、1年後に放射線膀胱炎が発症した。血尿が主訴で膀胱鏡所見は粘膜全体におよぶ充血であった。治療はほとんど無効で輸血もときどき受けていた。

OHP療法には羽生田製作所製の chamber を使用し、30～35%の酸素濃度下に絶対圧2気圧で、毎回90～120分、1週間に6回を施行した<sup>4)5)</sup>。OHP療法は症例1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8に対し、それぞれ20, 41, 32, 61, 56, 59, 65, 57回を施行した。

### 結 果

OHP療法の治療成績は症状、膀胱鏡所見の他に自覚改善度を Parson<sup>6)</sup>らの変法により objective response として評価した。すなわち治療後の改善度が治療前と変らない際は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た。他覚症状で見ると放射線膀胱炎の主症状である血尿は症例6, 7を除き消失した。objective response は症例6, 7で0%、50%であったが、他の6例では75%が2例(症例1, 3)、100%が4例(症例2, 4, 5, 8)であり、全例の平均は75±12(平均値±標準誤差)%であった。膀胱鏡検査では粘膜の充

表1 放射性膀胱炎患者に対するOHP療法の治療成績

	症 状		膀胱鏡所見	
	不変ないし軽度改善(2例)	改善(6例)	不変ないし軽度改善(2例)	改善(6例)
年 齢 (歳)	62±3	45±7	46±14	47±7
総照射線量(Gy)	73±7	55±1	68±12	57±2
照射後病状発現までの期間(年)	1.7±0.5	1.8±0.3	1.3±0.1	2.0±0.3
OHP療法の頻度(回)	62±3	45±7	46±14	50±7

各数値は平均値±標準誤差

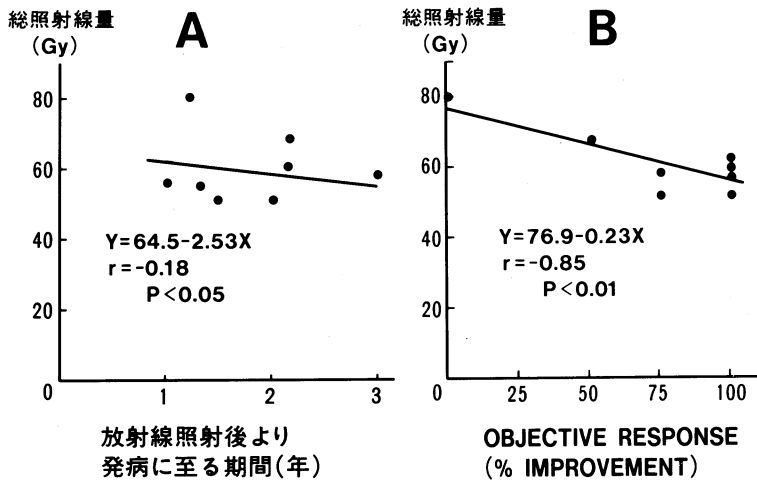


図1 A. 放射線照射後より発病に至る期間(年)と総照射線量(Gy)との関係。  
 B. OBJECTIVE RESPONSE(% IMPROVEMENT)と総照射線量(Gy)との関係。

血が残存していた例(症例6)があり、他の1例では充血および潰瘍が改善していたが粘膜に分布する血管拡張が残存していた例(症例3)も見られた。しかしながら他の6例では全く正常な膀胱粘膜であった。治療成績を総括して見ると(表1)、症状の改善度や内視鏡の改善度所見と年齢にはあまり関係がなく、照射後の症状発現までの期間も改善群と不変ないし改善軽度群間に有意差はなかった。注目に値するのは改善群の総照射線量が不変ないし改善軽度群に比し24.7%( $P<0.05$ )少ないことであった。OHP療法の施行回数が改善例と不変ないし非改善例では有意差はなかった。

図1に示すように総照射線量と放射線照射後より発病に至るまでの期間には何の相関関係もなかった(A)。しかし前者と objective response との間には負の相関関係が存在した(B)。

図2に示すように objective response は放射線照射後より発病に至る期間とも OHP 治療期間とも何の相関関係も見られなかった(A, B)。

考 察

放射線膀胱炎の初期患者の膀胱を生検して病理組織学的観察を行うと粘膜全体に浮腫が見られるのみであるが、病変の進行とともに血管拡張、粘

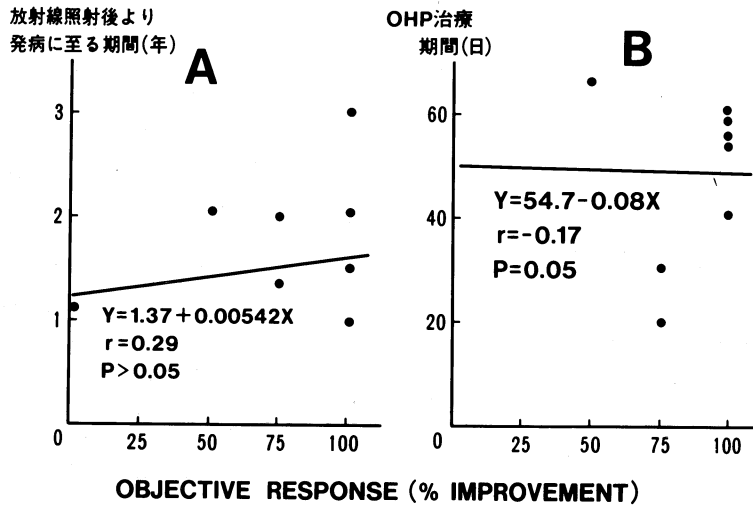


図2 A. OBJECTIVE RESPONSE (% IMPROVEMENT)と放射線照射後より発病に至る期間(年)との関係。  
B. OBJECTIVE RESPONSE (% IMPROVEMENT)とOHP治療期間(日)との関係。

膜下出血と間質結合組織の増生と進行し、長期間経過して平滑筋の線維化となる。このようにして膀胱の進展性が減弱するとともに閉塞性動脈内膜炎が生じてくる。この状態では膀胱壁が虚血状態となる<sup>27)</sup>。虚血状態の改善にOHP療法が有効なことは心筋や血管で報告されている<sup>8)9)</sup>。Visonaら<sup>10)</sup>も34例の末梢動脈疾患患者にOHP療法を施行し、70%に臨床症状の改善をみたのみならず、血漿マロンジアルデヒド濃度が減少していたと報告し、脂質代謝にも悪影響を及ぼさないと推測した。放射線膀胱炎に対してはOHPは低酸素状態の改善に有用であろうことはすでに筆者らも家兎で確認している<sup>11)</sup>。ちなみに家兎に1~3絶対気圧のOHP処置を行うと膀胱三角部の組織酸素分圧は $72 \pm 6$  (平均値±標準誤差) mmHgより最大で $504 \pm 58$  (平均値±標準誤差) mmHgまで上昇するし、膀胱頂部でもほぼ同様のパターンを示す(図3)<sup>11)</sup>。OHP療法の白血球殺作用、線維芽細胞増殖作用、血管新生作用も報告されており、免疫グロブリン産生刺激作用も報告されている<sup>12)</sup>。また免疫系に対する未知のOHPのin vivoの作用もあるに違いない<sup>13)14)</sup>。これらの作用が膀胱に直接、あるいは間接に作用して障害部位を治癒させるも

のと推測される。本研究では、総照射線量が約73 Gyを越えると症状の改善が期待しにくいこと(表1)、総照射線量が多いほど自覚症状の改善が低率となること(図1B)が明白となった。悪性治療を根治させることは勿論、治療の大原則であるが、患者のQuality of Lifeを考えると放射線総照射量にも限界があると推測される。従来、放射線膀胱炎には種々の治療法が試みられてきた。たとえば放射線照射を膀胱部に施行する際にはpentosanpoly-sulfate 100mg/日を3分割して経口投与することは本症の発症を予防するのみならず、本症が発症しても血尿の軽減に有効であるという<sup>6)</sup>。アルム液の膀胱腔内注入時には有効である<sup>15)</sup>。ビタミンE、ステロイド投与も施行されたが有効例は少なかった<sup>7)</sup>。ミタロプロテインも投与されたことがあるが汎用されるに至らなかった<sup>7)</sup>。ホルマリンの膀胱腔内注入は止血効果はあるものの副作用が著しく<sup>16)</sup>、もし膀胱尿管逆流を生じると上部尿路が著しい障害を受けるのでどの症例にも適用するのは危険である。OHP療法はもし本法と同じ条件で施行すれば副作用は少なく、放射線膀胱炎には是非、試みるべきであろう。

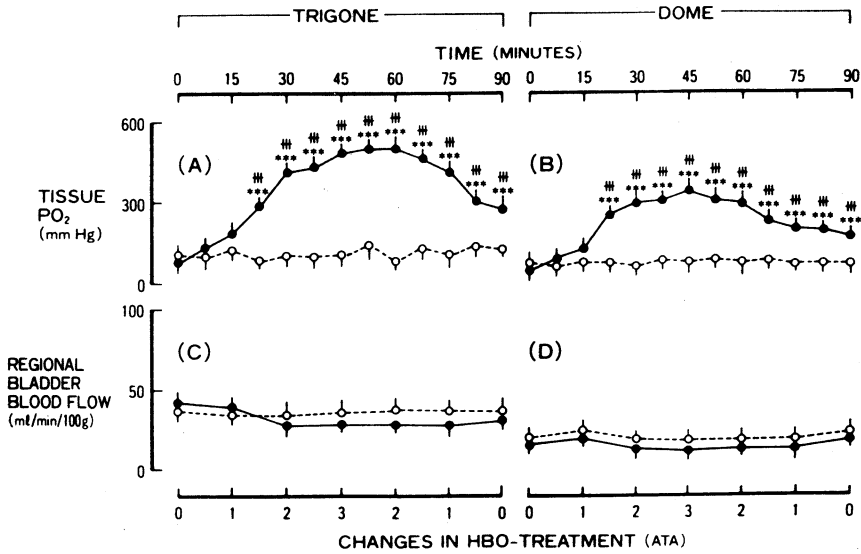


図3 ウサギの膀胱三角部(A), 膀胱頂部(B)における組織酸素分圧(mmHg)とHBO治療(ATA)との関係, および膀胱三角部(C), 膀胱頂部(D)における組織内血流量(ml/min/100g)とHBO治療(ATA)との関係。治療群と対照群間での組織酸素分圧(\*\*\*p<0.001), および治療群において治療開始時と治療後の組織酸素分圧(+++p<0.001)との間に有意差を認める。  
 ●: HBO治療群。90分のHBO治療を1~3回施行(n=11)。  
 ○: 対照群(n=10)。

結 語

血尿をとまらう8例の放射線膀胱炎患者に絶対圧2気圧, 酸素濃度30~35%のOHP療法を20~65回, 平均49±6回施行した。自覚症状・他覚症状は8例中6例で改善し, 膀胱鏡所見でも6例で著しい改善をみた。副作用は認められず経過観察期間は0.7~2年間, 平均1.1±0.4年間であったが, 症状の再発はなかった。本症の治療にOHP療法は有効と推測された。

〔参 考 文 献〕

1) Weiss, J.P., Boland, F.P., Mori, H., Gallagher, M., Brereton, H., Preate, D.L. and Neville, E. C.: Treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen. J.Urol., 134: 352-354, 1985  
 2) Schoenrock, G.J. and Cianci, P.: Treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen.

Urology, 27: 271-272, 1986  
 3) Rijkmans, B.G., Bakker, D.J., Dabhoiwala, N. F. and Kurth, K.H.: Successful treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen. Eur. Urol., 16: 354-356, 1989  
 4) Nakada, T., Saito, H., Ota, K., Saegusa, T., Chikenji, M. and Matsushita, T.: Serum testosterone, testicular connective tissue protein and testicular histology in rats treated with hyperbaric oxygen. Internat.Urol.Nephrol., 18: 439-447, 1986  
 5) Nakada, T., Sasagawa, I., Koike, H., Furuta, H., Katayama, T., Ota, K., Chikenji, M., Matsushita, T. and Saito, H.: Effect of hyperbaric oxygen therapy on essential hematuria. Int. Urol. Nephrol., 11: 3-8, 1989  
 6) Parsons, C.L.: Successful management of radiation cystitis with sodium pentosanpolysulfate. J. Urol., 136: 813-814, 1986  
 7) deVries, C.R. and Freiha, F.S.: Hemorrhagic cystitis: a review. J.Urol., 143: 1-9, 1990

- 8) Thomas, M.P., Brown, L.A., Sponseller, D.R., Williamson, S.E., Diaz, J.A. and Guyton, D.P.: Myocardial infarction by the synergistic effect of hyperbaric oxygen and recombinant tissue plasminogen activator. *Am.Heart J.*, 120:791-800, 1990
- 9) Yephuni, Sn., Lyskin, G.I. and Fokina, T.S.: Hyperbaric oxygenation in treatment of peripheral vascular disorders. *Int. Angiol.*, 4: 207-209, 1985
- 10) Visona, A., Lusiani, L., Barbiero, D. and Ursini, F.: Therapeutic, hemodynamic, and metabolic effects of hyperbaric oxygenation in peripheral vascular disease. *Angiology*, 40: 994-100, 1989
- 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, 1988
- 12) Nyland, H., Næss, A., Eidsvik, S., Glette, J., Matre, R. and Hordness, C.: Effect of hyperbaric oxygen treatment on immunological parameters in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.*, 79: 306-310, 1989
- 13) Hansbrough, J.F., Piacentine, B.S. and Eiseman, B.: Immunosuppression by hyperbaric oxygen. *Surgery*, 87: 662-667, 1980
- 14) Warren, J., Sackstener, M.R. and Tauming, C. A.: Oxygen immunosuppression: modification of experimental allergic encephalomyelitis in rodents. *J.Immunol.*, 121: 315-320, 1978
- 15) Ostroff, E.B. and Chenault, O.W.Jr.: Alum irrigation for the control of massive bladder hemorrhage. *J.Urol.*, 128: 929-930, 1982
- 16) Benham, K., Patil, U.B. and Mariano, E.: Intravesical instillation of formalin for hemorrhagic cystitis secondary to radiation of gynaecologic malignancies. *Gynaec. Oncol.*, 16: 31-33, 1988