

【第47回学術総会ワークショップ1：がん治療】

前立腺癌，子宮頸癌，膀胱癌，直腸癌の放射線治療により生じた放射性膀胱炎に対する高気圧酸素治療の長期予後

中田 瑛浩¹⁾ 吉田 泰行¹⁾ 中田 浩子²⁾ 中島 康代¹⁾ 藤平 威夫¹⁾
久保田 洋子³⁾ 安蒜 聡⁶⁾ 宮崎 勝⁴⁾ 伊藤 晴夫⁵⁾ 唐澤 久美子⁷⁾
栗山中央病院¹⁾
同愛記念病院²⁾
公立置賜総合病院³⁾
千葉大学医学部臓器制御外科⁴⁾
千葉大学医学部泌尿器科⁵⁾
千葉県立大網総合病院⁶⁾
放射線医科学総合研究所重粒子医科学センター病院⁷⁾

要旨：対象は前立腺癌，子宮頸癌，膀胱癌，直腸癌にて放射線治療を受けた86人の放射線膀胱炎患者である。主たる臨床症状は血尿で84%の患者が輸血を受けている。高気圧酸素（HBO）治療は2絶対圧，90分，平均62回を施行している。12年間にわたり症状は軽減した。とくに興味深いのは重篤な血尿，夜間頻尿，尿意促進，生活の質が改善したことである。HBO治療によりフォロー2年目の膀胱病変組織中のcollagen, non-collagenous proteinは増加し，膀胱鏡所見でも改善を見た。12年目の上記の結合織タンパク質はHBO治療前のレベルに戻っていた。加齢による膀胱結合織の増加を考慮すると，HBO治療は本疾患に特有な線維化を抑制することが推測された。12年間でHBO治療には重篤な副作用はなく，放射線治療に長期試行してよいと推測された。

キーワード 血尿，生活の質，膀胱刺激症状，結合織蛋白質

Therapeutic Experience of Radiation Cystitis in Patients with Cancers of Prostate, Cervix of Uterus, Urinary Bladder and Rectum: A Long Follow-up Study

Teruhiro Nakada¹⁾, Yasuyuki Yoshida¹⁾, Hiroko Nakada²⁾, Yasuyo Yoshida¹⁾, Takeo Fujihira¹⁾, Yoko Kubota³⁾, Satoru Anbiru⁶⁾, Masaru Miyazaki⁴⁾, Haruo Ito⁵⁾, Kumiko Karasawa⁷⁾

- 1) Departments of Urology, Otolaryngology, Plastic Surgery and Surgery, Kuriyama Central Hospital
- 2) Yotsukaido, Division of Nursing, Doai Kinen Hospital
- 3) Tokyo, Department of Urology, Yamagata Prefectural General Okitama Hospital
- 6) Okitama, Department of Surgery, Oami Hospital
- 4) 5) Departments of Surgery and Urology, Chiba University
- 7) Chiba and Research Central Hospital for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan

keywords hematuria, quality of life, QOL, bladder irritability, connective tissue protein

はじめに

放射線膀胱炎に対するhyperbaric oxygen (HBO) はWeissが10年間フォローし、その有効性を強調したが¹⁾、大多数の報告は短期間であり、適切なコントロールはなく効果を疑問視するむきもある²⁾。筆者は本疾患患者を長期フォローし、長期成績を示すとともに、HBO治療がなぜ有効か?患者を苦しめる症状は何か?血尿をどのようにとめるか?反復治療は有効か?などを中心に示す。

対象および方法

1988.1-2012.2までの24年間に86例の放射性膀胱炎患者をHBO治療した。初診時年齢は66±9歳であった。照射対象となった骨盤腔内の原疾患は前立腺癌41例、子宮頸癌24例、膀胱癌18例、直腸癌3例であった。放射線量64±9 Gyで生じた病変に対してHBO治療を61±9回施行した。治療成績は客観的症状、主観的症状に大別し5段階評価した。症状の重症度はSOMA scaleをmodifyした方法³⁾にて判定した。膀胱鏡検査時に生検した組織の一部は5% TCAにてホモジェネートし、fibrous proteinを分析した⁴⁾(図1)。

結果

客観的症状の主症状である血尿は2年間で著しく改善した。血尿の状態、輸血必要量も減り、膀胱鏡所見も改善した。12年間の改善率は有意であった。

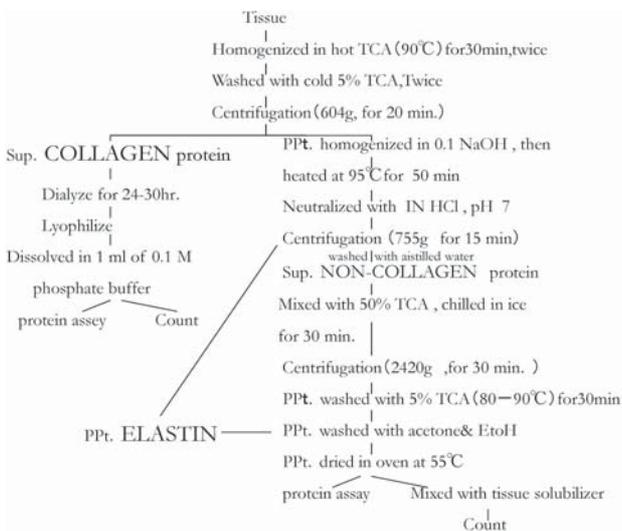


図1 膀胱結合組織タンパク質抽出法

主観的症状も同様に改善した。とくにirritative scoreの改善率はobstructive scoreのそれより効率がよかった。quality of life scoreの改善は著しく(p<0.005)(図2),とくに肉眼的血尿の消失,尿流がスムーズになること,夜間頻尿や尿意促進の改善がQOLをよくすることが判明した(表1)。再発は25%にみられ追加治療で高い有効率(87%)を示した。膀胱の生検組織はHBO治療前,以下のごとくに変動した。collagen: 103±44, 215±59, 110±49. non-collagenous protein: 147±70, 270±67, 144±66. elastin: 66±14, 61±12, 91±30 それぞれmg/gであった。

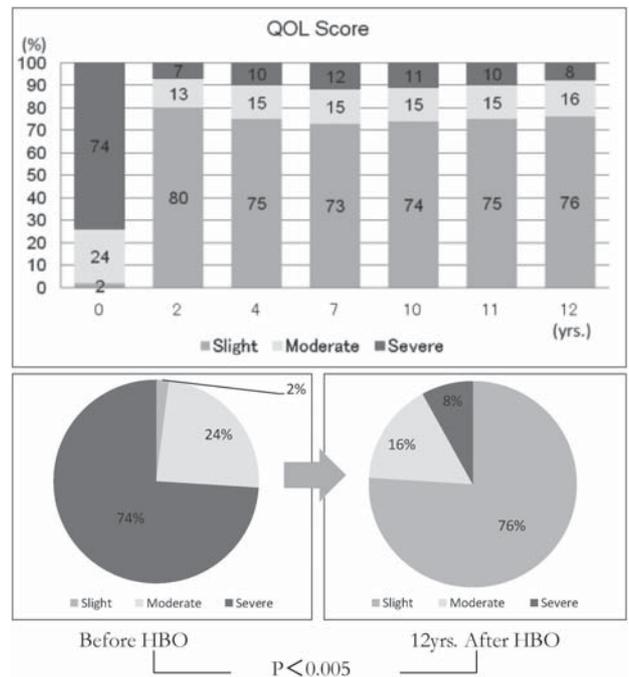


図2 高気圧酸素治療によるQOLの変動

表1 QOLを低下する因子

| | |
|--|--|
| 血尿 | <ul style="list-style-type: none"> 輸血を頻回に施行する (r=0.88) 肉眼的血尿が強くなる (r=0.74) 尿に血が混じる (r=0.68) |
| 尿路の閉塞症状 | 尿流が弱くなる (r=0.64) |
| 膀胱刺激症状 | <ul style="list-style-type: none"> 夜間頻尿 (r=0.58) 尿意促進 (r=0.52) 尿線がとぎれる (r=0.43) |
| Total Irritative Score (r=0.61, p<0.005) > Total Obstructive Score (r=0.35, p<0.005) | |

考察

HBO治療でもっとも有効な時期は治療後約2年で、その後の有効率は軽度に減少した。同様な成績は前立腺癌患者に対するHBO治療でも同様であった(表2)⁴⁾。再発例にはHBO治療のほかに表3に示すような追加治療もときには必要であろう。放射線障害により生じた病変の修復にcollagen,non-collagenous proteinの代謝更新が関与し、最終的にはfibrosisが改善されると推測される。晩期放射性障害患者を治療しフォローして治療成績を評価するには若干の問題点がある。まず第一に従来の報告はフォロー期間が短くコントロール群が設定されていないことである。Bever'sらの研究⁵⁾を除き大規模なprospective randomized trialsがなされずに今日に至っている。輸血を必要とする激しい血尿にはとてあえず止血して救命しなければならぬ治療現場での実情もあるが、無治療群, HBO治療群, HBOを除く伝統的治療法

群などを設定して比較しなければ真実の治療成績の効果判定は得られず、今後は統計的解析に耐えうるstudyも必要であろう。第二に治療患者の変遷であろう。放射性膀胱炎の原因疾患はWeissら⁶⁾がHBO治療を開始したころでも本邦でのHBO治療の開始時期でも⁷⁾、子宮頸癌患者が多数を占めていた。最近では前立腺癌患者が多くなり^{3) 8)}、それらの患者の多くはホルモン治療、癌の化学療法を長期間受けており、その複雑な生体への影響も無視しえないであろう。第三に癌の放射線治療の急速な進歩でintensity-modulated radiotherapy, image-guided radiotherapy, particle therapyがきわめて有効でしかも非腫瘍部への被曝線量を激小させることから⁹⁻¹¹⁾、HBO治療の評価にも影響を与えるに違いない。いずれにせよ難治性の放射線膀胱炎患者を長期間フォローするには辛抱強い忍耐が患者にも、その家族にも、医療関連スタッフにも必要である。激しい血尿をとにかく止め、膀胱のirritabilityを可能な限り軽減してQOLを高める必要があると筆者らは考えている。

表2 前立腺癌患者*に生じた放射線膀胱炎に対する高気圧酸素療法

| Report | Patients | Age years | Radiation Gy | HBO | Cure rate,% | Follow-up |
|-----------------------|----------|-----------|--------------|-------|-------------|--------------|
| Norkool et al. | 8 | 71±8 | 63±8 | 25±8 | 83 | 18±11months |
| Weiss et al. | 6 | 70±7 | 65±2 | 58±5 | 83 | 10years |
| Bever's et al. | 10 | | 63 | 20 | 100 | 29months |
| Del Pizzo et al. | 4 | 70±4 | 71±2 | 39±10 | 100 | 2.5years |
| | | | | | 25 | 5.1years |
| Mathews et al. | 11 | 62 | 66 | | 64 | 21months |
| Mayer et al. | 8 | 71 | 50 | 26 | 82 | 15months |
| Corman et al. | 50 | 70 | | 33 | 86 | 10-120years |
| Yoshida et al. | 4 | 66±8 | 63±6 | 18±6 | 50 | 16±12years |
| Mohamad Al-Ali et al. | 7 | 81±8 | 70±0 | 30±0 | 14 | 1.8±1.6years |
| Nakada et al. | 38 | 67±6 | 65±12 | 60±12 | 95 | 2years |
| | | | | | 89 | 4years |
| | | | | | 83 | 7years |
| | | | | | 81 | 10years |
| | | | | | 81 | 11years |

*:Nakada T et al: Hyperbaric Oxygen Therapy for Radiation Cystitis in Patients with prostate Cancer: a Long-Term Follow-Up Study. Urol Int 2012; 89: 208-214.

結語

HBO治療は12年間で80%に近い改善率を示し、輸血もほとんど不要となった。本治療は重篤な血尿、夜間頻尿、尿意促迫を軽減し、QOL scoreを改善した。副作用はほとんどなく長期治療も可能と推測された。しかし治療効果が不十分な症例には他の治療法との併用、新たな治療法の開発が期待される。

表3 血尿の程度*による治療方針



*:SOMA Scale: Mark I B et al: Int J Radiol Oncol Biol Physc 1995; 31: 1257-1280. Nakada T et al: Urol Int 2012; 89: 208-214.

参考文献

- 1) Weiss JP, Mattei DM, Neville EC, et al: Primary treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen: 10-year experience. J Urol 1994; 51: 1514-1517.
- 2) Mohamad Al-Ali B, Trummer H, Shamloul R, et al: Is treatment of hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen effective? Urol Int 2010; 84: 467-470.
- 3) Nakada T, Nakada H, Yoshida Y, et al: Hyperbaric oxygen therapy for radiation cystitis in patients with prostate cancer: a long-term follow-up study. Urol Int 2012;89: 208-214.
- 4) Nakada T, Iijima Y, Kubota Y, et al: Increased vascular collagen and non-collagenous protein

- synthesis contributes to sustain chronic phase of two-kidney one clip renovascular hypertension. *J Urol* 1996;156: 1108-1185.
- 5) Bevers RFM, Bakker DJ, Kurth KH: Hyperbaric oxygen treatment for haemorrhagic radiation cystitis. *Lancet* 1995; 346: 803-805.
 - 6) Weiss JP, Neville EC: Hyperbaric oxygen: primary treatment of radiation-induced hemorrhagic cystitis. *J Urol* 1989; 142: 43-45.
 - 7) Nakada T, Yamaguchi T, Sasagawa I, et al: Successful hyperbaric oxygenation for radiation cystitis due to excessive irradiation to uterus cancer. *Eur Urol* 1992; 22: 294-297.
 - 8) Corman JM, McClure D, Pritchett R, et al: Treatment of radiation induced hemorrhagic cystitis with hyperbaric oxygen. *J Urol* 2003; 169: 2200-2202.
 - 9) Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, et al: Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006; 176: 1415-1419.
 - 10) Hampson NB, Holn JR, Wreford -Brown CE, et al: Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury. *Cancer* DOI: 10.1002/cncr.26637.
 - 11) Gill S, Thomas J, Fox C, et al: Acute toxicity in prostate cancer patients treated with and without image-guided radiotherapy. *Rad Oncol* 2011: 66-145.