

放射線性膀胱炎の臨床的観察

横浜市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 穂坂正彦教授)

河本 寛治, 野口 純男, 桜本 敏夫, 執印 太郎

野口 和美, 木下 裕三, 窪田 吉信, 穂坂 正彦

CLINICAL ANALYSIS OF 46 CASES OF RADIATION CYSTITIS

Kanji Kawamoto, Sumio Noguchi, Toshio Sakuramoto,

Taro Shyuin, Kazumi Noguchi, Yuzo Kinoshita,

Yoshinobu Kubota and Masahiko Hosaka

From the Department of Urology, Yokohama City University, School of Medicine

We experienced 46 cases of radiation cystitis between 1973 and 1990, 10 of which showed intractable bleeding and 17 recurrent bleeding. We clinically analyzed these cases to determine the factors responsible for intractable and recurrent bleeding. Intractable bleeding was suggested to related to the aggravation of the local condition of the urinary tract and recurrent bleeding with an increase of complications, especially diabetes mellitus and hypertension. In conclusion, long-term follow up of local conditions and complications is important in the prevention of intractable and recurrent bleeding of radiation cystitis.

(Acta Urol. Jpn. 38: 395-398, 1992)

Key words: Radiation cystitis, Intractable bleeding, recurrent bleeding, Clinical analysis

緒 言

子宮癌, 直腸癌などの骨盤内臓原発の悪性腫瘍の治療において, 放射線療法は有効な治療手段として広く行われている。しかし骨盤内には多くの臓器が隣接して存在するため, それらの臓器も照射を受けることは避けがたく, 照射による種々の障害も起こっている。膀胱に対しても耐容線量を越える放射線が照射された場合, 膀胱上皮および血管などの間葉系組織の障害により難治性の膀胱出血を見る。われわれは1973年より1990年までの18年間に, 52例の放射線性膀胱炎に対して治療を行ってきたが, その内難治性の出血を起こした症例を中心にその原因につき調査を行い, 予防策および治療手段につき文献的考察も交え検討を行った。

調 査 対 象

横浜市立大学医学部泌尿器科にて, 1973年から1990年までの18年間に外来および入院にて治療を行った放射線性膀胱炎は52症例である。このうち照射より2カ月以内に発症する早発性障害のみを訴えたものが6例あったが, これらは何れも症状軽微で特に積極的な治療を要さなかったため除外した。それ以外の46症例に

対しては全例ともまず安静および内服投与を行い, これでは止血不能な症例に対しては各種の追加治療を行った。

放射線性膀胱炎の診断は病理学的検査によるのが最も確かであるが, 膀胱の生検は出血を増悪させる危険性が高い。われわれは骨盤に対する放射線照射の既往および膀胱鏡による放射線性膀胱炎に特有の膀胱粘膜の所見 (局所的貧血・telangiectasis・潰瘍形成) をもって診断を下した。

照射方法はすべて Linac または Tele⁶⁰Co の対向2門外照射で, 比較検討に用いた線量は体内における等吸収点を結んでできる等線量曲線 (Isodose curve) により決定した膀胱線量である。

46症例の原因疾患は, 子宮頸癌35 (76.1%), 直腸癌5 (10.9%), 膀胱腫瘍3 (6.5%), 卵巣腫瘍2 (4.3%), 子宮体癌1 (2.2%) であった。

また既述のごとく, 保存的治療にて出血コントロールできず, さらに積極的な治療を要した難治性出血症例が10例, 1カ月以上の間隔において再発性出血を起こしたものが17例見られた。これらの症例につき放射線性膀胱炎による出血の難治性・再発性に影響を与えていると思われる要因について比較検討を行った。

結 果

I. 放射線性膀胱炎46症例の全体像

その内訳は、性別では女性39例に対し男性7例と女性に多く、年齢分布は30歳より85歳にわたり平均年齢は62.1歳で、平均年齢および年齢分布には大きな性差は見られなかった。照射量別の発生頻度を見ると、50 Gy 以上で急増するという結果がえられた (Table 1)。症状発症までの期間は、1年以内に起こったものが最も多かったが、約10年に渡って毎年のように発生が見られ、最長では照射後32年目に発症したものがあった (Table 2)。初発症状は肉眼的血尿を主訴とするものが46例中27と最も多く、その他頻尿9、残尿感と排尿障害がそれぞれ3、顕微鏡的血尿2、排尿時痛と失禁がそれぞれ1であった。治療は、全症例に対して止血剤および抗生物質の投与を行っており、これのみで全症例の54.3% (25例) で止血に成功し以後再発等見えていない。しかし、上記の外来治療では完治できなかった症例も多数見られ、それらは入院加療を必要とした難治性出血症例およびその後も出血を繰り返した再発性出血症例に分類された。予後および合併症としては萎縮膀胱9例、放射線性直腸炎7例、穿孔・破裂4例、VUR 3例が見られたが、尿路変向を必要とした症例はなかった。また照射後14年めに膀胱腫瘍の発生を見たものが1例認められた。

II. 難治性出血症例の特徴

上記内服治療にて止血できず、入院加療を要したケースが10症例見られた。治療はまず膀胱内持続灌流を行い、これにて止血できない症例に対して transurethral coagulation (TUC) を適宣薬物の膀胱内注入と組み合わせて行った (Table 3)。以上の治療にて全例で止血に成功している。この群を症例全体と比較すると、平均照射量および平均年齢は、症例全体で63.4 Gy・61.7歳に対し難治性出血群で67.0 Gy・62.9歳とはほとんど変わらなかったが、女性5例 (50%) 男性5例 (50%) と相対的に男性に多いという特徴がみられた。また照射前約1ヵ月以内に経尿道的手術あるいは骨盤周辺に対する手術を受けたものが7例 (70%)、尿検査にて尿路感染症が疑われたもの9例 (90%) 認められた。後に再発性出血起こしたものが6例 (60%) あった。

III. 再発性出血症例の特徴

再発は17例 (37.0%) に見られ、最も多いものでは4回にわたって肉眼的血尿を起こしたものが1例 (2.2%) あり、2回のもの6例 (13.0%)、1回のもの10例という結果であった。また、症状初発から再発

Table 1. Radiation dose

照 射 量	症例数
40 Gy 未満	1
40～49 Gy	2
50～59 Gy	16
60～69 Gy	5
70～79 Gy	2
80 Gy 以上	4

Table 2. Terms until onset

症状発症までの期間	症例数
～ 1 年	15
～ 2 年	7
～ 3 年	4
～ 4 年	2
～ 5 年	2
～ 10 年	11
～ 20 年	1
20 年 ～	4
計	46

Table 3. Therapy

治 療 法	症例数
TUC (1 回)	4
TUC (2 回)	2
TUC+マーロックス膀胱注	1
TUC (3 回)+プロスタルモン膀胱注	1
生食膀胱内灌流	2
計	10

Table 4. Terms from onset to relapse

症状初発から再発までの期間	症 例 数
～ 1 年	8 (47.0%)
～ 2 年	2 (11.8%)
～ 3 年	2 (11.8%)
～ 4 年	2 (11.8%)
～ 10 年	2 (11.8%)
～ 20 年	1 (5.9%)
計	17

までの期間は、Table 4 に示すように、約10年にわたってほぼ毎年のようにみられるが、最も長いものでは15年というものがあった。この群を症例全体と比較すると、平均照射量・平均年齢および性別はほとんど変わらなかったが、全身の基礎疾患を持つものが集中す

Table 5. Comparison between total cases and recurrent bleeding cases

	症 例 全 体	再発性出血群
年齢分布 (平均)	31~85歳 (61.7歳)	42~85歳 (63.9歳)
平均照射量	63.4 Gy	59.7 Gy
性 比 (女/男)	40/6	14/3
合併症	5/46例 (10.9%)	4/17例 (23.5%)
DM	3	3
HT	2	1

る傾向がうかがわれた (Table 5).

考 察

I. 放射線性膀胱炎発症の要因

海外では照射量と放射線性膀胱炎の発症頻度の因果関係についての調査報告がいくつか見られる. Montana¹⁾は, 照射量 50 Gy 以下では放射線性膀胱炎の発症頻度は 3%に過ぎないのに対して, 80 Gy を越えると12%に達すると報告しており, 照射量増大にともなって発症のリスクが高くなることを指摘している. Kottmeier²⁾も照射量 90 Gy 以上では grade 2・3 の放射線性膀胱炎の発症頻度が急増すると報告している. Orton³⁾も両者の因果関係を認め, 線量増加に比例して膀胱炎の発症頻度も高くなる結果を示している. 照射線量と膀胱の実際の被曝線量は体格等の要因によって変わってくるため一概に比較できないが, われわれの調査ではもっと少ない量から発症の危険が高まるものと思われた. Table 2 に照射量と発生頻度を表したが, この表より 50 Gy を越えると放射線性膀胱炎が起ころうと考えられ, 現在一般的に行われている骨盤内臓悪性腫瘍に対する照射のうち, 多くの部分が放射線性膀胱炎を引き起こしうる危険量にあると思われる. また, 今回の調査における最高非誘発線量は 27 Gy で, 最低誘発線量は 31 Gy であった. また照射線量以外にも膀胱障害を誘発する重要な要因が幾つかあると思われる. Bloedorn⁴⁾は照射線量以外の放射線性膀胱炎を引き起こす要因として7つを挙げ, そのうちでも照射前3週間以内の膀胱に対する手術侵襲・尿道閉塞・尿路感染症の3つが重要で, これらを防ぐことができるならば, 膀胱はかなりの照射に耐えるであろうと述べている. Montana¹⁾の報告によると, これまでに高血圧・糖尿病・高齢・照射前の骨盤内手術・骨盤内の炎症性疾患・照射後の管理が照射線量以外の膀胱障害を誘発する因子として指摘されているという. 今回のわれわれの調査によると, 年齢はいわゆる癌好発年齢に集中しており, 特に

放射線性膀胱炎の発症そのものを誘発すると思われる因子は明らかではなく, それらの因子はむしろ症状の顕在化に影響しているのではないかとと思われる.

II. 難治性出血の原因と治療について

放射線性膀胱炎の出血の難治化には, 結果2で述べたように照射線量や年齢などの全身の状態よりも, 膀胱の局所的な条件が強く関与していると思われる. 頻度的に男性が多いことも, 尿道の構造上残査や血塊などによる尿道閉塞が尿路感染を助長することによると思われる. 照射前に膀胱に対する手術侵襲のあった例では特に入念な排尿管理を行い十分な感染対策が必要と思われる.

照射線量と膀胱障害の重症度の関係についてはいくつかの報告が見られるが, Montana¹⁾は相関関係ありとする結果を, Orton³⁾は相関関係なしとする結果を示している. また友吉ら⁵⁾は難治性の膀胱出血により死亡した症例の病理学的検査を行い, 放射線効果により起こる上皮の脱落と血管障害 (間質性障害の結果起こる) の両者が時間的・空間的に重なることが, コントロール不能な出血の原因になるのではないかと示唆している. おそらく血流障害により傷害された粘膜のダメージが, 尿道閉塞・尿路感染症あるいは全身的疾患などにより助長され改善されない状態が続くため出血がおさまらなくなるのではないかとと思われる.

III. 再発性出血の原因と治療

10年以上経過した後再発する例も見られることより, 膀胱に一度放射線照射による組織障害が起こると, 血管の閉塞状態は相当長期にわたって持続し, 高血圧や糖尿病などの血液循環を中心とした全身状態の悪化により症状が再発するものと思われる. 再発を予防するためには, 照射直後の急性期出血に対する治療を行った後も, 長期的に全身的基礎疾患を管理して行く必要があると思われる.

IV. 放射線性膀胱炎の予後と合併症

放射線性膀胱炎は一般的に自然治癒傾向の強い疾患であるといわれている⁶⁾. Kottmeier²⁾による grade 分類によると, われわれの症例は I が43例, II が0例, III が3例という結果であった (Table 6). 放射

Table 6. Kottmeier's classification of radiation cystitis

Grade	Severity
1	Minimal objective change in the mucosa of bladder
2	Necrosis or ulcers of bladder
3	Radiation fistula of bladder

線性膀胱炎の治療方法については、バルーンによる圧迫止血・ホルマリンやマールロックスなどの膀胱内注入などの種々の方法が報告され、いずれも好成績をあげているが、今後は再発防止および膀胱機能の保存を主眼とした治療方法が検討される必要があると思われる。放射線性膀胱炎を膀胱癌の発癌危険因子とする意見も幾つか見られる⁷⁾が、われわれの調査では49歳の子宮頸癌の女性が3年間にわたってのべ116 Gyの照射を受けた14年後に膀胱より signet ring cell carcinoma の発生を見た、という1例を認めるのみであった。癌治療後のあらたな癌の発生が放射線照射によるものか断定することは難しく、膀胱腫瘍の放射線発癌の問題は今後の課題になると思われる。

結 論

現在まで放射線性膀胱炎の急性期の膀胱出血に対する止血方法については各種の有効な治療法が報告されている。しかし、急性期は尿道局所の管理を、急注期出血が鎮静化してからも全身状態の管理を十分に行うことにより、より一層の治療効果が期待できるものと思われる。今後は泌尿器科医による出血対策のみならず、放射線科および外科・婦人科医師による長期的な全身状態の管理も必要と思われる。

結 語

われわれは1973年より1990年までの18年間に当科で治療を行った、46例の放射線性膀胱炎に対して検討を

行い、その難治性および再発性につき考察した。若干の文献的考察を加えここに報告した。

文 献

- 1) Montana GS and Fowler WC: Carcinoma of cervix: Analysis of bladder and rectal radiation dose and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 16: 95-100, 1989
- 2) Kottmeier HL and Gray MJ: Rectal and bladder injuries in relation to radiation dosage in carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 182: 74-82, 1961
- 3) Orton CG and Wolf-Rosenblum S: Dose dependence of complication rates in cervix cancer radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 12: 37-44, 1986
- 4) Bloedorn FG, Young JD, Cuccia CA, et al.: Radiotherapy in carcinoma of bladder: Possible complications and their prevention. *Radiology* 79: 576-581, 1962
- 5) 友吉唯夫, 小松洋輔: 出血性放射線膀胱炎の難治性にかんする病理組織学的検討. *泌尿紀要* 25: 935-939, 1979
- 6) 田崎瑛生, 荒居竜雄, 尾立新一郎, ほか: 子宮頸癌の放射線治療による膀胱障害. *臨泌* 22: 240-247, 1968
- 7) 友吉唯夫, 小松洋輔: 骨盤腔放射線照射療法後に発生した膀胱原発性上皮腫瘍の2例. *泌尿紀要* 25: 941-946, 1979

(Received on June 10, 1991)
(Accepted on September 19, 1991)