

BBN がラット膀胱に移植した腸管におよぼす影響

京都府立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 渡邊 決教授)

呉 斌*, 渡邊 決, 中川 修一, 杉本 浩造

EFFECT OF BBN ON THE SMALL INTESTINE
TRANSPLANTED TO THE URINARY BLADDER OF RAT

Bin Wu, Hiroki Watanabe, Shuichi Nakagawa and Kozo Sugimoto

From the Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine

The effect of N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) on the small intestine in rat, in which augmentation cystoplasty was performed, was examined. Seventeen rats were divided into 3 groups: 1) jejunum-transplanted group (5 cases), 2) ileum-transplanted group (6 cases) and 3) control group without operation (6 cases). A part of the small intestine was transplanted to the urinary bladder, then 0.05% BBN was given for 12 weeks. The rats were killed 30 weeks after the beginning of the administration for histopathological evaluation. Bladder tumors in various grades were confirmed in all the cases. In two cases in the jejunum-transplanted group, transitional cell carcinoma was found in the urinary bladder, one of which had an invasion to the adjacent part of the jejunum to the bladder mucosa. These findings suggest that the metabolic products of carcinogens, excreted into urine, had no effect on the transplanted small intestine.

(Acta Urol. Jpn. 41: 665-668, 1995)

Key words: Experimental bladder tumor, BBN, Urinary diversion

緒 言

膀胱腫瘍の病因については多くの説があるが、中でも尿中の発癌性物質との接触が膀胱癌の発生に関与するという説は有力である¹⁻³⁾。一方、膀胱腫瘍の全摘除術後には腸管、特に小腸が尿路変向術で用いられていることが多い。この場合、膀胱全摘除術後も発癌性物質を含んだ尿は移植された小腸と接触しているはずだが、移植された小腸に癌が生じることはなく、それが何故であるかは明らかにされていない。今回私たちは、発癌物質である N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) が、膀胱に移植された小腸にどのような影響を与えるかについて検討を行ったので、報告する。

対 象

生後6週目(体重 127~145 g)の Wistar 系雌性ラット(清水実験材料, 京都)を 20 匹用い、空腸移植群(8 匹)、回腸移植群(6 匹)、手術非施行群(6 匹)の 3 群に分けた。空腸移植群には、トライツ靱帯

より 4~5 cm 尾側の空腸を膀胱に移植したが、うち 2 匹が術直後に麻酔あるいは腸閉塞により死亡し、他の 1 匹が術後20週目に膀胱結石により死亡したので、残りの 5 匹をこの群の対象とした。回腸移植群には、回盲部から 2~3 cm 口側の回腸を膀胱に移植した。

手術方法としては、まず長さ約 2 cm の腸管を遊離してU字型に折り曲げ、内側に接する腸管の漿膜面を 5-0 カットグットで縫合した。つぎに膀胱の頂部を縦に切開し、腸管の両端の粘膜面を膀胱に端々吻合した (Fig. 1)。

方 法

手術施行後7日目より、すべてのラットに 0.005% Tween 80 溶液(関東化学, 東京)を添加した0.05% BBN(東京化成工業, 東京)含有水を12週間自由摂取させ、投与開始30週経過後ラットを屠殺し、膀胱および移植腸管を摘出しホルマリン固定した後、パラフィンに包埋、8 μm の薄片を作製した。摘出標本の肉眼的所見および HE 染色による顕微鏡的所見について、それぞれ検討した。

* 現: 中国医科大学附属第2病院泌尿器科

結 果

1. 肉眼的所見

各群ともすべての膀胱に乳頭状腫瘍を認めた。そのうちの多くは多発性であった。しかし、膀胱に移植した小腸には腫瘍を認めなかった。また、空腸移植群の1匹と回腸移植群の2匹に、膀胱結石を認めた (Table 1)。

2. 顕微鏡的所見

手術を施行した2群の合計11匹に発生した腫瘍は病理組織学的に2匹 (18%) が移行上皮癌で、9匹 (82%) が乳頭腫であった。11匹中1匹 (9%) に移植した腸管に移行上皮癌を認めたが、これは膀胱に発生した移行上皮癌が移植空腸に浸潤したものと考えられ (Fig. 2), 膀胱粘膜に接した部位以外には腫瘍はみられなかった。他の10匹においても、腫瘍は膀胱には多発しているものの、移植した腸管には一切認められなかった。一方、手術非施行群の6匹のうち2匹 (33%)

に移行上皮癌、2匹 (33%) に扁平上皮癌、また2匹 (33%) に乳頭腫を認めた (Table 1)。

以上の結果から、BBN は尿中に排泄され、膀胱の移行上皮に対しては腫瘍を発生させる発癌性物質であるが、同じ条件で尿と接する移植した小腸上皮に対しては発癌性が非常に低いことがわかった。

考 察

膀胱腫瘍に対する膀胱全摘除術後の尿路変向術として小腸を利用する方法は、一般に広く行われている。これらの移植腸管に移行上皮癌が再発することは稀で

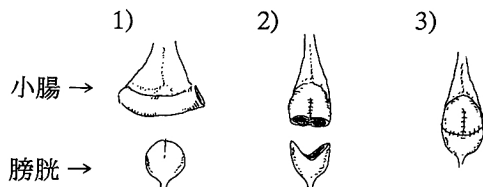


Fig. 1. Schematic diagram of the technique for the small intestine transplanted to the urinary bladder. 1) The small intestine about 2cm in length has been divided. 2) The divided small intestine is folded into a U-form, and the adjacent serous side of the small intestine is put together using 5-0 chromic cutgut sutures. On the other hand, the incision of vertical line is made at the dome of the urinary bladder. 3) The vesicointestinal anastomosis is performed using the same sutures.

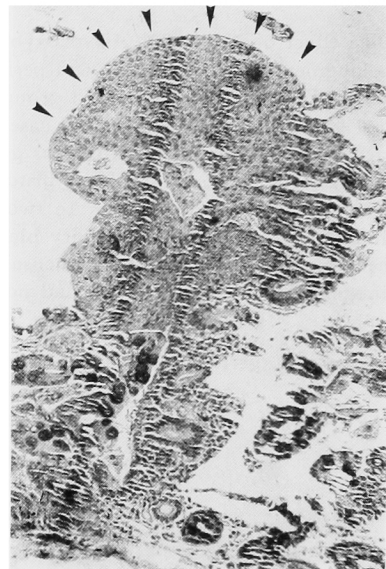


Fig. 2. Histopathological findings. In the jejunum-transplanted group, transitional cell carcinoma was found in the urinary bladder, which had invasion (arrows) to the adjacent part of the jejunum to the bladder mucosa.

Table 1. The occurrence rate of the tumor in the 3 groups

	空腸吻合群 (n=5)		回腸吻合群 (n=6)		手術非施行群 (n=6)
	膀胱	腸管	膀胱	腸管	
肉眼的所見					
腫瘍	5 (100%)	0	6 (100%)	0	6 (100%)
結石	1 (20%)*	0	2 (33%)	0	0
病理組織学的所見					
移行上皮癌	2 (40%)	1 (20%)	0	0	2 (33%)
扁平上皮癌	0	0	0	0	2 (33%)
乳頭腫	3 (60%)	0	6 (100%)	0	2 (33%)
計	5 (100%)	1 (20%)	6 (100%)	0	6 (100%)

* : 手術後20週目で死亡したため対象外とした。

Table 2. Ten cases of recurrent transitional cell carcinoma of ileum and ureteroileal anastomosis

症例	報告者	年齢	性別	再発までの期間 (月)	再発部位
1	Soloway ら ⁴⁾	71	女	19	左腎盂, 右中部尿管と尿管回腸吻合部
2	〃	53	男	1回目 13 2回目 11 3回目 8	右尿管～回腸導管 左尿管回腸吻合部～回腸導管 左腎盂～上部尿管
3	Glabstald ⁵⁾	52	男	1回目 24 2回目 48	腎 盂 ストーマ
4	Wajzman ら ⁶⁾	57	男	72	回腸導管
5	Banigo ら ⁷⁾	69	男	1回目 19 2回目 36	右腎盂 左尿管回腸吻合部
6	Allan ⁸⁾	56	男	15	左腎盂～尿管～回腸導管
7	Rubin ら ⁹⁾	68	女	78	回腸導管
8	Curran ら ¹⁰⁾	66	女	48	右腎盂～尿管～回腸導管
9	Rosvanis ら ¹¹⁾	73	男	60	右腎盂, 右尿管回腸吻合部
10	Corral ら ¹²⁾	53	男	12	右尿管回腸吻合部

あり, 現在までにわずか10例が報告されているにすぎない⁴⁻¹²⁾ (Table 2). その発生機序としては, 1) 手術時の播種によるもの¹¹⁾, 2) 上部尿路からの腫瘍細胞が腸管に自己生着しているもの¹¹⁾, 3) 腸管上皮の移行上皮化生したもの⁹⁾, 4) 隣接した尿路上皮から過成長してきたもの⁹⁾ などが考えられている。

従来から小腸は原発癌の発生頻度が低いことがよく知られている。この理由として, 小腸粘膜上皮細胞の増殖は腺窩で行われ, 新生した細胞は分化とともに絨毛の先端部に向かって押しあげられ絨毛の先端に近い部分で脱落していくが, この再生の過程で細胞に突然変異体が生じ癌細胞の性格をもったとしても, その細胞動態が48時間と早いために, 悪性細胞は組織内に浸潤する前に腸腔内の脱落するものと考えられている¹³⁾。

しかし, 膀胱癌の成因のひとつは, 尿中に含まれた発癌性物質の代謝産物が膀胱に停滞することであると考えられており^{1,2)}, 尿自体も腫瘍の発育促進作用を有すること³⁾ から, 尿中の発癌性物質が移植した腸管にどのような影響を与えるかは, 十分検討を要する問題である。

今回の実験で用いた BBN は, 1964年に Druckrey ら¹⁴⁾ が経口投与によってラットの膀胱に 100% 近く腫瘍が発生することを報告して以来, 実験的膀胱腫瘍の発癌物質として広く利用されている¹⁵⁾。そして, BBN の発癌機序として, BBN が肝で酸化されることにより N-butyl-N-(3-carboxypropyl) nitrosamine (BCPN) が生じ, これが尿中に排泄されて膀胱へ到達し, 膀胱粘膜が損傷されることがすでに明らかにされている¹⁶⁾。一方, BBN の皮下投与によって肝・食道には膀胱と同程度の発癌があることがわかっているが¹⁴⁾, 尿中に排泄された BCPN が腸管に与える影響

については, これまで検討されていない。

今回の結果では, 空腸吻合群の膀胱には移行上皮癌は発生したが, 回腸吻合群の膀胱には移行上皮癌は発生しなかった。ヒトの小腸における癌の発生頻度が十二指腸, 空腸, 回腸の順である¹³⁾ ことと関連し, 回腸には癌が発生しにくい要因がある可能性が示唆された。また, 回腸吻合群の膀胱に発生した乳頭腫のうち2例は結石を合併しており, 結石ができたために膀胱粘膜に乳頭腫様変化が生じた可能性もあると考えられた。

膀胱に発生した移行上皮癌が移植した腸管上皮へ浸潤している1例を認めた。しかしこの症例でも膀胱粘膜から離れた腸管内には腫瘍がなく, 他の10匹でも腫瘍はまったくみられなかった。このことから, 尿中に排泄された発癌性物質の代謝産物が移植した腸管に与える影響は, きわめて少ないことが明らかとなった。したがって, 膀胱腫瘍に対する尿路変向術として腸管を利用することは, 再発予防の点からみても目的にはなっていると考えられた。

文 献

- 1) Silverman DT, Hartge P, Morrison AS, et al.: Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 6: 1-30, 1992
- 2) Ottman R: An epidemiologic approach to gene-environment interaction. *Genet Epidemiol* 7: 177-185, 1990
- 3) Oyasu R, Hirao Y and Izumi K: Enhancement by urine of urinary bladder carcinogenesis. *Cancer Res* 41: 478-481, 1991
- 4) Soloway MS, Myers GH, Burdick JF, et al.: Ileal conduit exfoliative cytology in the

- diagnosis of recurrent cancer. *J Urol* **107**: 835-839, 1972
- 5) Grabstald H: Carcinoma of ileal bladder stoma. *J Urol* **112**: 332-334, 1974
 - 6) Wajsman Z, Baumgartner G and Merrin C: Transitional cell carcinoma of ileal loop following cystectomy. *Urology* **5**: 255-256, 1975
 - 7) Banigo OG, Waisman J and Kaufman JJ: Papillary (transitional) carcinoma in an ileal conduit. *J Urol* **114**: 626-627, 1975
 - 8) Allan DM: Recurrent transitional cell carcinoma complicating ileal conduit. *Br J Urol* **48**: 60, 1976
 - 9) Rubin BE, Rodriguez E, Mangasarian R, et al.: Recurrent transitional cell carcinoma in an ileal conduit. *Urol Radiol* **1**: 61-62, 1979
 - 10) Curran FT and Fuggle WJ: Transitional cell carcinoma in an ileal conduit. *Postgrad Med J* **62**: 769-771, 1986
 - 11) Rosvanis TK, Rohner TJ and Abt AB: Transitional cell carcinoma in an ileal conduit *Cancer* **63**: 1233-1236, 1993
 - 12) Corral DA and Bannson RR: Recurrent transitional cell carcinoma in an ileal conduit treated by sandwich chemotherapy and surgical resection. *J Urol* **150**: 471-472, 1993
 - 13) 木原 彌, 森田 稔: 小腸の悪性腫瘍. 新内科学大系, 第18巻B 小腸疾患 (2). 吉利 和編. 第1版, p 180, 中山書店, 東京, 1980
 - 14) Druckrey H, Preussmann R, Ivankovic S, et al.: Selektive Erzeugung von Blasenkrebs an Ratten durch Dibutyl- und N-Butyl-N-butanol(4)-nitrosamin. *Z Krebsforsch* **66**: 280-290, 1964
 - 15) 岡島英五郎, 大園誠一郎: 実験的膀胱腫瘍. 日泌尿会誌 **82**: 701-715, 1991
 - 16) Okada M, Suzuki E, Aoki J, et al.: Metabolism and carcinogenicity of N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine and related compounds, with special reference to induction of urinary bladder tumors. *Gann Monograph Cancer Res* **17**: 161-176, 1975

(Received on March 1, 1995)
(Accepted on May 11, 1995)