

骨盤腔放射線照射療法後に発生した膀胱原発性上皮性腫瘍の2例

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

友 吉 唯 夫*・小 松 洋 輔

PRIMARY CARCINOMA OF THE BLADDER WHICH
DEVELOPED AFTER PELVIC IRRADIATION FOR
PELVIC MALIGNANCY: REPORT OF TWO CASES

Tadao TOMOYOSHI and Yosuke KOMATSU

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Chairman: Prof. O. Yoshida, M. D.)*

Two cases of primary carcinoma of the bladder which developed after radiation therapy for pelvic malignancy were presented.

Case 1. A 58-year-old woman was found to have radiation cystitis on cystoscopy 5 months after completion of postoperative irradiation of cobalt-60 for metastatic inguinal lesion from ano-rectal cancer. One year and four months after irradiation, the patient was found having developed a tumor at the same site which was proved to be transitional cell carcinoma on biopsy.

Case 2. 52-year-old woman had radical hysterectomy followed by irradiation of cobalt-60 at her age of 37. She developed bladder tumor at 49 and 52. The tumor of this time was located at the dome of the bladder and partial cystectomy could be performed. It was squamous cell carcinoma.

Pathogenesis of these two primary epithelial tumors of the bladder was discussed. Radiation cystitis and squamous metaplasia should be considered as preparing lesions for malignancies.

医用放射線による悪性腫瘍の誘発は、最近とくに注目をひいているが、すでに日本癌学会では第25回総会(1966)において、シンポジウムに「放射線による癌の誘発」(司会：塚本憲甫博士)がとりあげられ、比較的少ない線量の照射でも、長年月ののち晩発効果として発癌に至る可能性が指摘されている³⁾。

しかしながら、治療用放射線による発癌は主として、白血病、皮膚癌、頸部照射後の甲状腺癌について論じられており⁵⁾、骨盤臓器の発癌については比較的関心がうすかった。最近、子宮頸癌はもとより、直腸癌、前立腺癌、膀胱癌、陰茎癌など多くの骨盤内諸臓器が放射線療法の対象となってきたり、しかも照射線量が比較的大であるので、短い潜伏期で発癌することも考えられるのである。著者は放射線照射療法のために発生した原発性膀胱上皮性腫瘍の2例を経験したので

報告するとともに、原因論的に考察を加えてみたい。

症 例 要 約

症例1：S. K., 58歳，女子，主婦。

初診：1969年9月1日

既往歴：1968年6月，直腸肛門癌根治手術，1969年4月左鼠径部リンパ節転移巣に対するコバルト60照射(30回)終了。

現病歴：1969年7月上旬よりの頻尿を主訴として泌尿器科を紹介され受診した。初診時は排尿痛は訴えていない。人工肛門あり。

初診時検査所見：膀胱鏡検査で，三角部後方に限局した，軽度の充血と浮腫が発見され，直ちに放射線膀胱炎と診断された(Fig. 1)。膀胱容量は正常，青排泄も左右正常であった。またIVPで，上部尿路に異常をみとめなかった。さらに婦人科的にも異常はないという報告を得た。

経過：担当外科医による治療を受けていたが，1970

* 現 滋賀医科大学医学部泌尿器科学教室（主任：友吉唯夫教授）

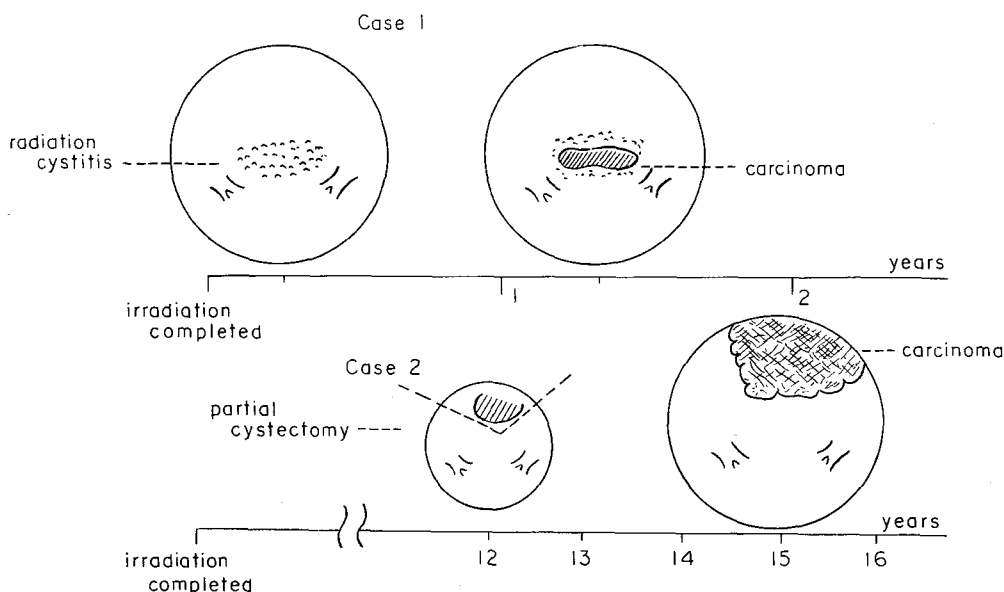


Fig. 1. Schematic view of two cases of carcinoma of the bladder very probably radiation-induced.

年5月に、排尿終末時不快感を訴えて再度泌尿器科を受診した。同年8月には排尿痛と頻尿が増強してきたので、膀胱鏡検査をおこなうと、膀胱容量は100ml以下に減少しており、後三角部で前回、充血と浮腫をみたのと同じ場所に腫瘍を発見した (Fig. 1)。腫瘍は一見、非乳頭状で単発性であり、横に長く、表面は平坦であるが血管に富んでいた。通常の尿路上皮性腫瘍と若干異なる外観を呈しているので直腸癌再発による浸潤性腫瘍の可能性も考えられた。そこでヤング異物鉗子を用いて腫瘍を生検すると移行上皮癌、grade III、一部に扁平上皮化生ありと組織診断された (Fig. 2)。後出血をおそれての表面組織のみの生検標本であるため、浸潤度判定は正確になされていない。

転帰：組織診断確定後、上記腫瘍の経尿道的電気凝固術を数回施行した。萎縮膀胱の傾向がつよいので尿路変向も考慮すべきであると指示していたところ、腫瘍の発育はきわめて早く、骨盆腔に拡大し、最後は生殖器出血もみられるようになり、1971年他院で死亡した。

症例2：Y. S., 52歳、女子、和裁業

初診：1971年6月7日

既往歴：1956年 (37歳)、根治的子宮全摘除とコバルト60照射療法をうけた。1968年、血尿をきたし他院泌尿器科を受診、膀胱腫瘍と診断され、膀胱部分切除をうけた。

現病歴：初診前日、突然肉眼的血尿がみられたので受診した。子宮根治手術後、なお膀胱機能が回復せず、手圧を加えて排尿している。

初診時検査所見：尿は肉眼的にも血尿である。残尿50ml。膀胱鏡検査をおこなうと、Fig. 1 にしめすように膀胱頂部に壊死物質を表面に付着した腫瘍が発見された。婦人科的には子宮頸癌の再発を否定された。

手術：1971年6月22日、膀胱部分切除術を施行した。

摘出標本病理学的所見：非乳頭状腫瘍で、扁平上皮癌であるが、角化傾向のつよい反面、移行上皮癌の原形も保有している。浸潤度 B1, 悪性度 grade III と診断された (Fig. 3~5)。

経過：組織診断確定後、プレオマイシン膀胱内圧注入 (60mg を4回) をおこない、1971年7月21日退院した。しかし、1972年8月に腫瘍が再発し、両側尿路皮膚瘻術を施行した。腫瘍はもはや切除不能で、最後は下腹部に癌浸潤のため大きな死腔を形成し、同年12月13日死亡した。

考 察

放射線照射療法が膀胱その他の骨盤臓器の悪性腫瘍を誘発しうることを、広範な調査に基づいて指摘したのは Palmer と Spratt⁹⁾ である。

かれらは、子宮筋腫にたいする放射線照射療法を1930~1940の期間に受けた1,670例のうち、追跡可能であった721例中61例 (8.5%) に骨盤臓器の悪性腫瘍の発生をみとめており、その内訳は、子宮癌40、卵巣癌8、直腸癌7、膀胱癌3、陰癌2、外陰癌1であったとしている。

Palmer と Spratt の報告いらい20年以上を経たこん

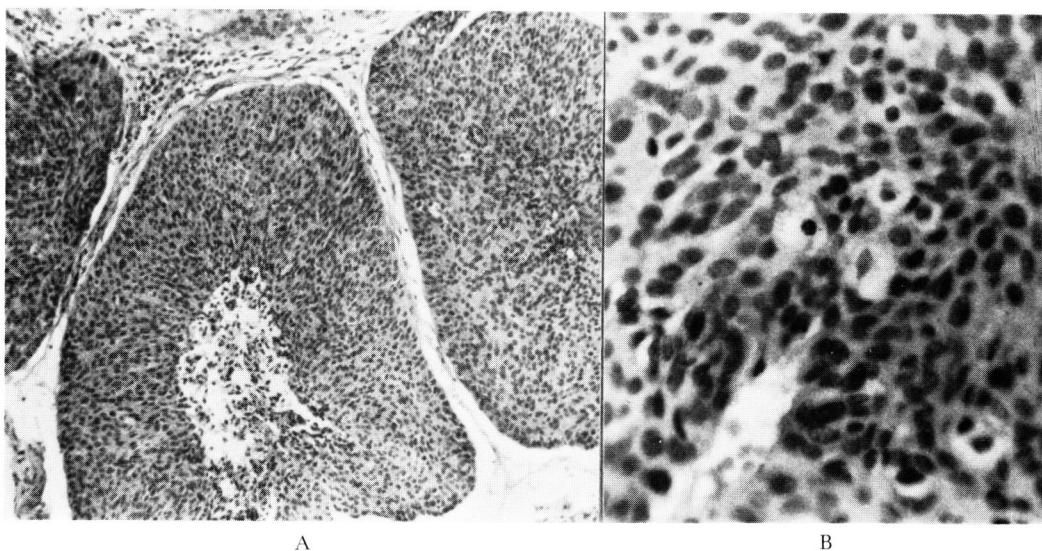


Fig. 2. Transitional cell carcinoma, grade III, which occurred following radiation cystitis.

A: Low magnification ($\times 100$)

B: High magnification ($\times 400$).

A few foci of squamous metaplasia are noted.

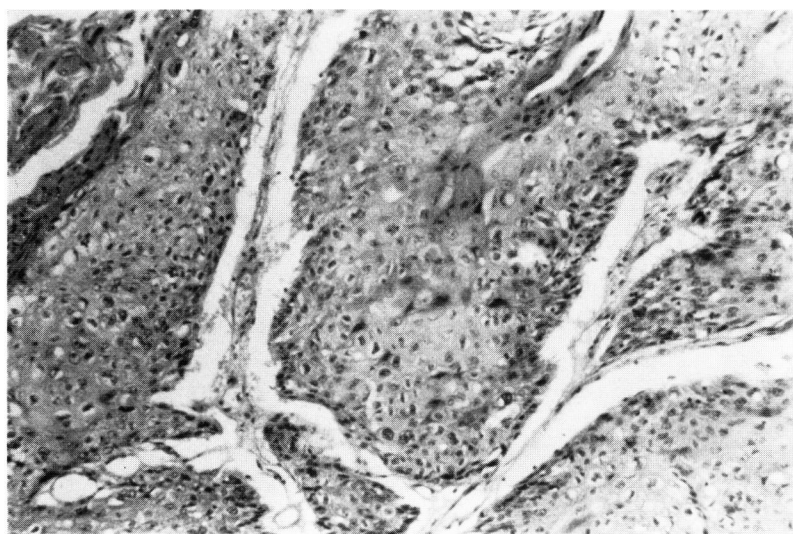


Fig. 3. Squamous cell carcinoma of the bladder, grade III. In this portion uroepithelial configuration is rather well maintained. The patient received pelvic irradiation therapy 15 years prior to this tumor. ($\times 100$)

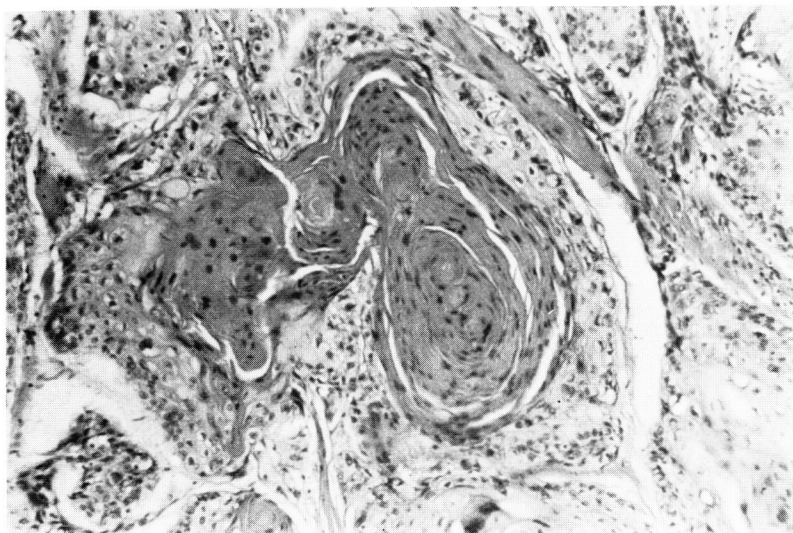


Fig. 4. Same tumor as Fig. 3.
Squamous cell carcinoma with striking cornification. ($\times 100$)

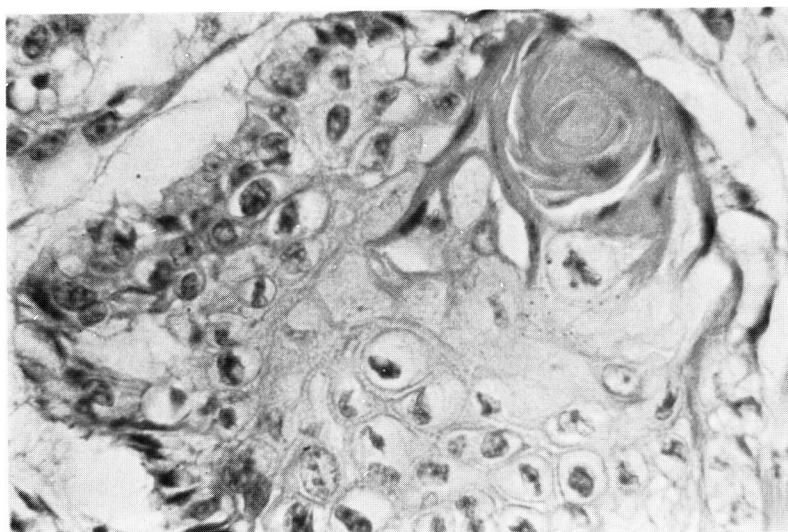


Fig. 5. High power magnification of squamous cell carcinoma. ($\times 400$)

にちまで、放射線による発癌の問題は、分子生物学的立場から深く研究されてきた^{2,6)}。放射線照射療法が膀胱癌を誘発する機構は何かと問われても、それは発癌機構一般の問題に帰着するのであって、われわれ臨床家のよく答えるところではない。また、個々の症例についても、放射線によって誘発された腫瘍だということを証明する事実というものはない。腫瘍に特異的な所見があるわけでもなく、臨床家としては、このような事例を見のがさずに積み重ねていくことによって、非照射集団との間に膀胱癌発生率に差があることを証明する素材を提供できるだけであり、またそうする義務があると思う。

臨床の材料からは、放射線照射による mRNA の変異と分裂機能の異常亢進というような発癌の分子生物学的側面をさぐり出すことはできないが、形態学的側面については、注意ぶかい観察があるていどの示唆を与えてくれる。まず、第1例は、放射線照射療法終了3カ月後に放射線膀胱炎の症状があらわれ、同5カ月後にそれを膀胱鏡検査で確認している。さらに、同1年4カ月後に膀胱腫瘍を発見され、同2年4カ月後に死亡するというはやい経過をとった。組織学的にも、原疾患（直腸癌）とは関係のない移行上皮癌であることが判明した。経過から、放射線膀胱炎が先行していた事実があり、放射線膀胱炎のさいは、上皮細胞の異常な増生のあることがすでにわかっており⁴⁾、増生から発癌という経過⁷⁾を想定すれば、けっきょくは放射線照射療法が誘因であったことを否定する根拠とはばしいことになる。

第2例は、扁平上皮癌であったので、再発子宮癌の膀胱内浸潤も疑われたが、子宮癌は根治していることが確認されており、膀胱原発の扁平上皮癌であることがたしかめられた。組織像でも尿路移行上皮癌の形態を保有しているので、放射線照射が膀胱上皮の扁平上皮化生をもたらし、そのうえに癌が発生したものと考えられる。尿路白板症症例にみるように、扁平上皮化生をおこした尿路上皮は癌化しやすいことが知られている。

2症例とも結果としては重複癌であるが、膀胱癌の発症因子を、先行癌に対する放射線照射療法と考える立場からすると、相互に因果関係のない通常の重複癌とはいささか趣を異にするものといわざるをえない。

放射線照射から発癌までの期間、すなわち潜伏期は、白血病は3～5年が最も多く、その他の癌では、2年以内の場合もあるが、長くなるほど発癌症例が漸増する傾向が指摘されている⁸⁾。われわれの第1例は短潜伏期症例であるが、その理由としては、この患者では

鼠径部リンパ節というきわめて限局した照射野であったため、膀胱後壁に集中的にかんりの総量が照射されたということも関係があると思われる。最近、尾本と武居¹⁾は放射線膀胱炎に併発した膀胱癌について学会報告をおこなっているが、1例は照射療法後6年目に放射線膀胱炎、6年8カ月目に移行上皮癌の発生をみ、他の1例は15年目に膀胱出血、25年目に移行上皮癌を証明したとしている。われわれは放射線膀胱炎は発癌危険因子の1つとして、厳重に追跡観察すべきものと考えている。また、放射線膀胱炎の既往例のみでなく、診断用照射もふくめた放射線照射後の諸臓器の発癌の頻度というものが体系的に調査されねばならないと考えている。

ま と め

- 1) 骨盤腔放射線照射療法後に発生した膀胱上皮癌の2例を報告した。
- 2) 第1例は58歳女子で、直腸肛門癌根治手術後、鼠径部リンパ節に対しコバルト60照射をうけ、照射完了の時間より起算して、5カ月目に放射線膀胱炎（後壁に限局）を膀胱鏡検査で確認、1年4カ月目に同部に腫瘍を発見し、移行上皮癌であることが判明した。
- 3) 第2例は、子宮頸癌に対する根治的子宮全摘除後コバルト60照射をうけ、放射線療法完了の時点より起算して、12年目に膀胱腫瘍に対し他院で膀胱部分切除をうけ、15年目に膀胱腫瘍が再発し（膀胱頂部）、ふたたび部分切除術を施行して、扁平上皮癌であることがわかった。
- 4) 放射線療法との関係について原因論的考察を加えたが、第1例は放射線膀胱炎の先行が、第2例はおそらくは扁平上皮化生が発癌に意味を有しているものと考えられる。

本論文の要旨は、第21回泌尿器科中部連合地方会（1969年11月21日、京都府立医大）、ならびに第60回日本泌尿器科学会総会パネル・ディスカッション「婦人科的泌尿器疾患」（1972年4月10日、長崎市）において、著者の一人友吉が口演発表した。その当時の加藤篤二教授（現名誉教授）のご指導、本論稿にいただいた吉田 修教授のご教示とご校閲に感謝する。

参 考 文 献

- 1) 尾本徹男・武居哲郎：日本泌尿器科学会第29回西日本連合地方会プログラム・講演抄録，p. 47, 1977.
- 2) 木下良順：第16回日本医学会総会会誌，p. 128, 1963.
- 3) 塚本 憲甫（司会）：第25回日本癌学会総会記事 p. 11, 1966.

- 4) 友吉唯夫・小松洋輔：泌尿紀要，投稿中.
- 5) 広瀬文男：広島医学，**20**: 683, 1967.
- 6) 堀川正克・鈴木文男・二階堂修・菅原 努：—ガン分子生物学の立場から— p. 165~174, 蛋白質・核酸・酵素編集部編，共立出版，1970.
- 7) Buchner, F.: :第16回日本医学会総会誌，p. 396, 1963.
- 8) Palmer, J. P. and Spratt, D. W.: Am. J. Obstet & Gynec., **72**: 497~505, 1956.
- 9) Tamplin, A. A. 博士講演会要旨，於京都大学，1973, 8, 3.

(1979年5月15日受付)