

氏 名(本 籍)	宮 永 直 人 (鹿児島県)				
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)				
学 位 記 番 号	博 甲 第 1028 号				
学位授与年月日	平成 4 年 3 月 25 日				
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当				
審 査 研 究 科	医 学 研 究 科				
学 位 論 文 題 目	浸潤性膀胱癌に対する動注療法の基礎的・臨床的検討 (Dissertation形式)				
主 査	筑波大学教授	医学博士	大 川	治 夫	
副 査	筑波大学教授	医学博士	大 塚	藤 男	
副 査	筑波大学教授	医学博士	能 勢	忠 男	
副 査	筑波大学助教授	医学博士	藤 井	敬 二	
副 査	繊維高分子材料研究所部長				
		工学博士	大 箸	信 一	

## 論 文 の 要 旨

### 〈目 的〉

浸潤性膀胱癌は悪性度が高く、速やかに進行して周囲臓器に浸潤し、又遠隔転移を起こす為、膀胱に限局する病期で治療しても、膀胱全摘出術のみでは治癒率は決して良くない。

筑波大学泌尿器科では、膀胱全摘術の術前療法として動脈注入化学療法（動注療法）を行い、優れた長期予後を得て来た。しかしこの際行う膀胱全摘術による機能的損失は非常に大きいものであった。膀胱を温存した状態での治癒を最終目標として治療成績向上をもとめて治療法を検討した。

本研究では、現在までの動注療法の成績をもとに、治療効果を更に向上させるための併用療法を基礎的に研究する事を第1の目的とした。更にそれらの結果をもとに臨床的に応用する事を第2の目的とした。

### 〈方法及び結果〉

#### I. 基礎的検討

##### 1) 動注療法の薬物動態

Fisher雌ラット動注モデルを用いてシスプラチンの薬物動態を静脈注射群と比較検討した。両者間の血漿中濃度に差がない事が示された。従って動注法は静注法に比較して局所療法として優れ、また全身的にも腫瘍に対する同等の治療効果が期待できると結論した。

##### 2) 併用療法による増強効果

#### a. シスプラチンとカルシウム拮抗剤の併用

腫瘍はFANFTで化学発癌させ、可移植系として樹立されたマウス未分化膀胱癌(BMT-2)を用いた。C3H/He雌マウスの膀胱に移植してから3日後に薬剤を投与した。併用群ではシスプラチン単独群と比較して近接効果においても長期生存効果においても抗腫瘍効果が増強された。しかし同時に腎機能検査、組織所見よりシスプラチンの腎毒性が増強される結果が示されたので、臨床的に用いるべき併用剤ではないと結論された。

#### b. シスプラチンと温熱療法の併用

C3H/He雌マウスを用いてBBN16週経口投与により発癌させた。このマウス膀胱発癌モデルを用いて、シスプラチンとラジオ波による局所温熱療法の併用効果を検討した。

併用群ではシスプラチンおよび温熱療法の単独群にくらべて、腫瘍重量は有意に小さかった。組織学的にも併用群では浸潤癌の頻度が有意に少なかった。併用効果が確認された。

#### c. シスプラチンと陽子線の併用

上記マウス膀胱発癌モデルを用いて、シスプラチンと陽子線の併用効果を検討した。併用群では有意に腫瘍重量が少なかった。また組織学的にも併用群のみが対象群に比べて、深い筋層以上への浸潤が有意に少なかった。併用効果が確認された。

#### d. シスプラチンとメソトレキセートの併用

上記マウス膀胱発癌モデルを用いて、シスプラチンとメソトレキセートの併用効果を検討した。薬剤投与後30週まで観察する事により発癌前の腫瘍に対する抗癌剤の作用も検討した。膀胱重量は有意に併用群に少なく、効果が示された。またシスプラチン単独群および併用群に有意に効果が見られた。この効果は膀胱癌発生以前から薬剤の投与を開始したことから、シスプラチンには直接的な抗腫瘍効果に加えて、発癌に抑制的に作用する可能性もある事が示唆された。

## II. 臨床的検討

基礎的実験で治療法を研究した結果を踏まえて、臨床的応用を行い検討した。

### 1) 下殿動注療法と放射線照射の併用

浸潤性膀胱癌の13例に対してシスプラチンの下殿動注療法と放射線療法を行い、その治療後に膀胱全摘術を行った。組織学的効果判定では評価可能な9例中6例に著明な治療効果を認めた。壁浸潤度の比較では7/9にdown stagingを認め、pT<sub>1</sub>(粘膜固有層までの浸潤)以下の5例は経尿道的切除術の併用により、膀胱保存が可能である事が示された。

### 2) セルディンガー法による動注療法と放射線照射の併用

膀胱保存を最終目標とした動注療法には下殿動注療法による不安定な効果を避けるため、セルディンガー法を用いた。シスプラチンとメソトレキセートを併用し、更に放射線照射を併用した。治療した6例全例に完全寛解を認め、現在膀胱を保存して経過を観察しているが、再発は見られず、優れた近接効果が得られた。

## 〈結 論〉

基礎的検討の結果、シスプラチンを用いた薬物動態の検討においては、一定以上の薬剤を投与す

れば動注法と静注法では血漿内濃度の推移に大きな差のない事が示された。この結果より動注法は静注法に比較して、局所ではより効果的に、全身でもほぼ対等の効果をもつものと考えられた。また効果増強の観点からカルシウム拮抗剤、温熱療法、陽子線照射をシスプラチンに併用し、各々で有意な抗腫瘍効果の増強を認めた。ただし、カルシウム拮抗剤はシスプラチンの腎毒性を増強した。また化学療法後の膀胱保存のモデルとして、実験的に膀胱発癌する以前からシスプラチンを投与することにより、シスプラチンが結果的に膀胱発癌に抑制的に働く可能性を示唆する成績を得た。

これらの基礎的研究の結果を踏まえて行われた臨床的研究では、下殿動注法と放射線療法の併用が腫瘍の浸達度を低下させるなど、膀胱保存の可能性が示唆された。ただし、下殿動注法では薬物分布が不良な症例があるため、動注ルートをセルディンガー法に変更し、現在まで非常に良い治療成績を得ている。

## 審 査 の 要 旨

従来、浸潤性膀胱癌に対しては膀胱全摘術が行われ、これに併用療法が加えられて来たが、その成績にはなお改善の余地が多かった。本論文は治療成績の向上のみならず、機能的予後を改善する為に、本腫瘍に対して膀胱全摘術を避けて、しかも腫瘍を治癒させるにはどうするかという課題を追及したものである。そして先ず浸潤性膀胱癌に対してシスプラチンを中心とした動注療法が有効な治療法である事を基礎的並びに臨床的研究により明確に示した。更に基礎的研究の結果を踏まえて膀胱を保存する事が実際に可能である事を臨床例をもって示した。これらの事は非常に意義深い事である。膀胱を保存した場合の長期成績の検討が今後更に重要な課題となると思われるが、薬剤の種類及び投与法の検討、放射線及び温熱療法との併用によって将来更に成績が向上する可能性の大きい事が本論文によって示唆されたものとする。

本論文は博士（医学）論文として十分に評価出来るものである。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。