

氏名(本籍)	せき どのり とし 関 戸 哲 利 (茨城県)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 乙 第 1936 号		
学位授与年月日	平成 15 年 5 月 31 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存療法後の下部尿路機能に関する、尿流動態検査を用いた検討		
主 査	筑波大学教授	薬学博士	幸 田 幸 直
副 査	筑波大学教授	医学博士	吉 川 裕 之
副 査	筑波大学教授	医学博士	金 子 道 夫
副 査	筑波大学助教授	医学博士	玉 岡 晃

## 論 文 の 内 容 の 要 旨

### (目的)

内腸骨動脈内抗癌剤注入と放射線照射の併用による浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存療法後の下部尿路機能を、尿流動態検査によって詳細に評価し、この治療が下部尿路機能に対して有害な影響を及ぼすか否かを検討する。

### (対象と方法)

〔研究1〕膀胱温存療法後の下部尿路機能評価の必要性を明らかにするため、広汎子宮摘除術後、長期経過後の下部尿路機能障害例での検討を行った。筑波大学附属病院泌尿器科にて尿流動態検査を施行された症例の内、広汎子宮摘除術後10年以上(14～36年)経過した9症例(61～81歳,平均66.6歳)を対象とし、下部尿路症状、血液・尿・画像・尿流動態検査所見を検討した。

〔研究2〕筑波大学附属病院泌尿器科にて膀胱温存療法を施行された42症例中、明らかな神経疾患が存在せず、尿流動態検査を施行することに同意した18例を対象として、下部尿路症状、画像所見、尿流動態検査所見を検討した。この18例中、明らかな下部尿路閉塞が存在した1例と尿流動態検査が1回しか施行できなかった3例を除外した14例(45～75歳,平均63.6歳)において、治療前後に尿流動態検査が施行可能であった7例では、治療前、治療後1年未満、1年以上2年未満、2年以上に分けて、治療後の尿流動態検査のみ施行された7例では治療後2年未満と2年以上に分けて検討を行った。

〔研究3〕放射線照射などで膀胱機能、特に、その蓄尿機能が廃絶した症例では既存の治療では治癒が期待できない。このような症例に対する新たな治療方法の基礎的研究として、ラット膀胱炎症モデルを用いたBladder Acellular Matrix Graft (BAMG)による膀胱再生後の機能的、組織学的所見を評価した。50匹の雌Sprague-Dawley系ラットに0.4N塩酸0.2mlを1カ月に1回膀胱内注入することでラット膀胱炎モデルを作成し、23匹は塩酸注入のみ(対照群)、27匹では初回注入後1週目に30～50%の膀胱部分切除後BAMGを移植し(手術群)、初回注入後3週、5週、9週、13週目で、麻酔下膀胱内圧測定による機能的検討とヘマトキシリンエオジン染色、 $\alpha$ アクチン染色、PGP9.5染色による組織学的検討を行った。

## (結果)

〔研究1〕対象となった9症例中、下部尿路症状を詳細に問診した結果、7例で閉塞症状が認められたが、これを主訴として受診したものは1例のみであった。尿失禁は7例で認められた。また、9例中、6例で排尿状態を異常であると感じていなかった。尿流測定を施行された7例で、間欠排尿パターンと多量の残尿が認められた。膀胱内圧測定が施行された8例で、尿意の低下、排尿筋無反射、括約筋弛緩不全が認められ、この内5例では膀胱コンプライアンスの低下も認められた。

〔研究2〕膀胱温存療法後、最終の尿流動態検査時点(平均34カ月)で、14例中11例で何らかの蓄尿障害が、3例で何らかの排出障害が認められた。治療前後で検討可能であった7例では、無抑制収縮と膀胱コンプライアンスの低下がそれぞれ、治療前29%、43%で認められ、経過観察中には、それぞれ、約50～60%、20～60%で認められた。また、排尿筋収縮力低下が1例で存続した。治療後のみ検討可能であった7例では、最大膀胱容量の低下と膀胱コンプライアンスの低下がそれぞれ、約50～60%、20～60%で認められた。また、1例で排尿筋収縮力が悪化し1例で収縮力が消失した。

〔研究3〕炎症の存在する膀胱に対して、BAMGは死亡率を増加させることなく移植可能であった(生存率:85%)。膀胱内圧測定上、手術群は対照群に比較して蓄尿機能が良好に維持されていた。BAMG部分の組織学的所見上、尿路上皮の再生は手術後4週までに完成し、平滑筋層は手術後4週目で同定可能となり、12週後にはBAMG部分と宿主部分の境界を特定することは困難であった。一方、神経線維は、手術後8週目と12週目で微細な線維のみが認められた。また、BAMG部分の炎症の程度は宿主部分の炎症の程度より軽度であった。

## (考察)

広汎子宮摘除術後の症例において、症状は信頼できる排尿障害の指標とはなりえなかった。また、放射線照射を施行された症例では器質の変化が強く、膀胱容量も少ない傾向があった。この結果から、膀胱温存療法後の下部尿路機能を、症状だけでなく尿流動態検査を用いて評価する必要があると考えられた。膀胱温存療法後の下部尿路機能障害は臨床的には問題となる程ではなかったが、治療による核下性神経因性膀胱が生じている可能性が示唆された。抗癌剤や放射線照射による末梢神経障害、放射線照射による膀胱そのものの障害がその原因と考えられた。膀胱温存療法後には主として蓄尿障害が認められた。このため、蓄尿機能が廃絶した症例に対するBAMGを用いた膀胱再生療法を目指して、ラット膀胱炎症モデルを用いた検討を行った。この結果、BAMGは炎症のある膀胱に対しても移植可能であり、移植された膀胱は機能的、組織学的再生を示し、蓄尿機能の廃絶した症例に対する新たな治療方法となる可能性が示唆された。この良好な再生の一因として、再生過程にあるBAMG部分では炎症反応の形態が胎児組織のそれに近い可能性もあるのではないかと考えられた。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究の中心は、内腸骨動脈内抗癌剤注入と放射線照射の併用による浸潤性膀胱癌に対する膀胱温存療法後の下部尿路機能を尿流動態検査によって詳細に検討し、この治療が下部尿路機能に対して有害な影響を及ぼすか否か評価することにある。その検討に先立ち、膀胱温存療法後の下部尿路機能評価の必要性を明らかにするため、広汎子宮摘除術後、長期経過後の下部尿路機能障害例で検討している。また、放射線照射などで膀胱機能、特に、その蓄尿機能が廃絶した症例に対する新たな治療方法の基礎的研究として、ラット膀胱炎症モデルを用いたBAMGによる膀胱再生後の機能的、組織学的検討を行っている。

膀胱温存療法は治療前から存在する下部尿路機能障害を永続化させるとともに、末梢神経障害や膀胱そのものの障害に起因する下部尿路機能障害を引き起こす可能性があり、今後、症例数を増やして長期の追跡を

行い、長期経過後の機能障害の転帰を明らかにすることが必要であるとしている。このように膀胱温存療法についての明確な評価は下せなかったものの、多数の臨床例の検討と基礎的な動物実験を行い、尿流動態検査が膀胱温存療法後の下部尿路機能を評価する指標として有用であることを見出したことは、今後の膀胱温存療法の臨床研究の発展に寄与するものとして高く評価できる。

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。