

退任記念講演
「泌尿器科学 20年の歩み」

碓 井 亞

広島大学大学院医歯薬学総合研究科
創生医科学専攻先進医療開発科学講座
腎泌尿器科学教授

平成20年3月6日

(於：広島大学医学部第5講義室)



確 井 亞 教授

略歴

- 昭和39年 3月 広島県立広高等学校 卒業
- 昭和45年 3月 三重県立大学医学部 卒業
- 昭和45年 4月 広島大学医学部附属病院臨床研修医
- 昭和49年 4月 広島大学医学部助手
- 昭和53年 4月 尾道総合病院泌尿器科部長
- 昭和54年11月 広島大学医学部附属病院講師
- 昭和56年 4月 島根医科大学医学部泌尿器科学助教授
- 昭和62年 4月 広島大学医学部泌尿器科学教授
- 平成16年 4月 広島大学医学部医学科長
- 平成17年 4月 広島大学大学院医歯薬学総合研究科長
- 平成19年 5月 広島大学副理事 (社会連携部長)
- 平成20年 3月 広島大学退任
- 平成20年 4月 広島大学名誉教授

所属学会

- 日本泌尿器科学会 (監事)
- 日本アンドロロジー学会 (監事)
- 日本ステロイドホルモン学会 (理事)
- 日本EE学会 (評議員)
- 日本癌治療学会
- 日本癌学会
- 日本内分泌学会
- 日本化学療法学会
- 日本生殖医学会
- 国際泌尿器科学会 (Voting member)
- 米国泌尿器科学会 (International member)

泌尿器科学教室は、柳原英（はなぶさ）先生が初代教授として皮膚泌尿器科学講座を開設され、二代目の加藤篤二先生の時に泌尿器科学と皮膚科学講座に分離された。ついで昭和42年7月に仁平寛巳先生が第三代の講座担当として山口大学より赴任された。当時、広島大学でも大学紛争が華やかなころで新入局者はいなかったが、昭和45年4月に昭和43、44年度卒業の人達が私を含めて3名同時に入局し、泌尿器科学教室の関連病院を含めた新たな卒後臨床研修が開始された。その後、昭和62年3月に仁平寛巳先生は定年退官され、同年4月後任として私が島根医科大学より赴任、以後21年になる。

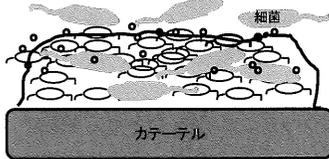
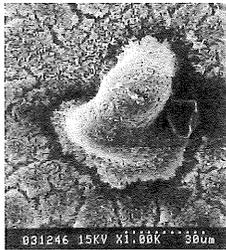
この間の泌尿器科臨床においては、体外衝撃波結石破碎装置（ESWL）の導入、精巣腫瘍に対する多剤併用抗がん化学療法による驚異的な予後の改善、腎・副腎などの鏡視下手術の普及、尿失禁の診断治療法の進歩、など枚挙にいとまがない。研究については、泌尿器領域のみならず遺伝子レベルでのアプローチが一般化して Molecular Urology といった表現も用いられるようになった。このような20年間の泌尿器科学の歩みについて、私達が取り組んできた事項のうちで以下の5項目、(1) 尿道留置カテーテルと薬剤耐性、(2) 排尿機能障害の診断と治療、(3) 多剤併用抗がん化学療法による進行期膀胱癌の治療、(4) 前立腺癌における癌再燃の機序解明と低侵襲な新規治療法の臨床導入、(5) 腫瘍血栓を有する腎細胞癌の治療および局所限局例の鏡視下手術、に絞って述べる。

1) 尿道留置カテーテルと薬剤耐性。

泌尿器科医にとってカテーテルを尿路内に留置することで尿路の解剖学的連続性を確保し、尿を体外へ排泄することは日々の臨床で不可欠なものであるが、一方では留置したカテーテルへの細菌の付着が経時的に増え、いわゆるバイオフィームとなって新たな難治性感染症の病巣となる。このカテーテルへ細菌は早期に付着して尿中の物質と一塊となってバイオフィームを形成すること、付着菌は浮遊菌に比べて抗菌剤の作用を受けにくいこと、

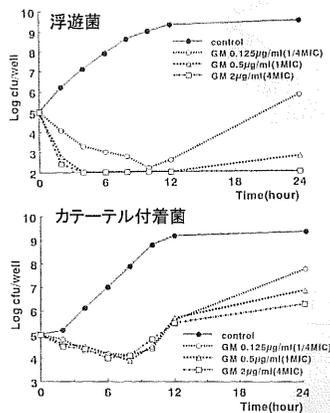
アシル化アミノ酸による予防法、バイオフィーム菌への抗菌活性は薬剤の種類によって細菌の増殖速度に大きく影響すること、を瀬尾一史、藤原政治、繁田正信、田中学が明らかにした(図1)。これらの研究を通じて、バイオフィーム菌に対する抗菌剤の効果は限られたもので、抗菌剤の使用を避けて耐性化を防止するためには留置カテーテルは出来るだけ早く抜去することが単純かつ明快な事実として再確認され、これは臨床の現場でも院内感染の防止に間接的に役立っている。

カテーテルに付着したバイオフィームの電顕像



バイオフィームの模式図

浮遊菌とカテーテル付着菌の薬剤感受性



(瀬尾一史、藤原政治、繁田正信、田中学: Chemotherapyなど)

図1. 尿道留置カテーテル付着細菌の薬剤耐性

2) 排尿機能障害の診断と治療。

排尿症状は日常生活の質に悪影響を与え、適切な排尿管理が必要である。小児における排尿症状を有する頻度は、欧米では小児昼間尿失禁4.4～19.2%、夜尿症は6歳で10%以上、10歳で2～5%、と高いことが指摘されている。わが国では、心理・精神的な問題として医療機関への受診率が低く、そのため病態に関する報告は少なく、病態理解が乏しく、頻度も不明であった。そこで、広島市内の11小学校在籍の学童6,917名(7-12歳)を対象として、下部尿路障害の種類とそれぞれの罹患率、下部尿路障害の関連因子(膀胱炎の既往、便秘)などについて質問票を用いて梶原充、薄井昭博が中心となって調査した。その結果、6,917名中5,282名(76.4%)より回答が得られ、昼間尿失禁を6.3%に認め、7歳時には10%程度の頻度であったものが12歳時には3～4%と低下し、男児にその傾向が明らかであった(図2)。このようにいわゆる健常学童児の下部尿路機能障害は高頻度かつ多彩で、学童期後半に多くは自然治癒するが、思春期にも遷延することが判明した。この疫学的調査を通じて膀胱の働きも加

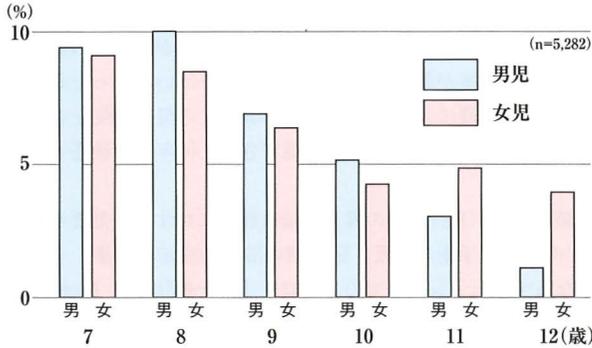


図2. 本邦学童期における昼間尿失禁の性別および年齢別頻度

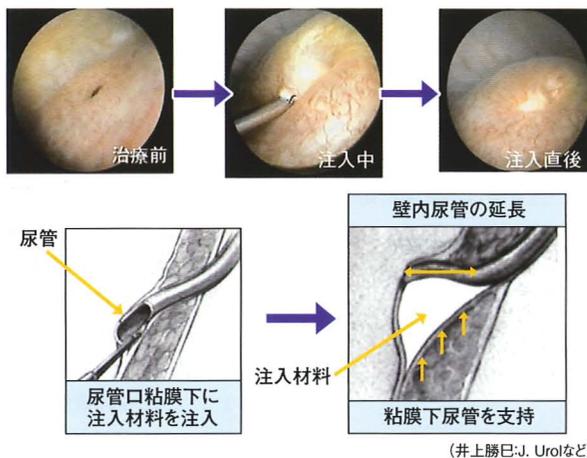


図3. 膀胱尿管逆流現象 (VUR) に対する内視鏡的逆流防止術

原発巣	例数	CR	PR	NC	PD	%CR+PR
膀胱癌	42	9	16	6	6	60(44~74)
腎盂尿管癌	23	2	10	9	2	52(32~72)

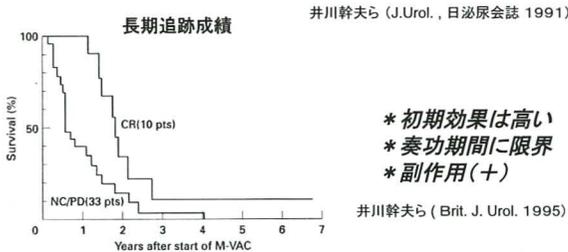


図4. 進行性尿路上皮癌に対する多剤併用抗がん化学療法 (MVAC) 一関連病院との共同研究

年齢と共に成熟するもので、言い換えれば膀胱にも個性があることを想定させた。

排出障害が存在すると、膀胱内に貯留した尿が尿管・腎盂に逆流して腎機能に悪影響を及ぼす。それを防ぐ治療法として、従来は下腹部切開による術式が一般的であったが、経尿道的に挿入した内視鏡下に尿管周囲へコラーゲンを注入する逆流防止術を行った。その結果、約20%に抗牛コラーゲン抗体の出現を認めたが、これによる身体的あるいは生化学的検査に異常所見はなく、長期治療効果は60~70%と一定の有効性を認め、低侵襲な治療法であることを井上勝巳らが明らかにした(図3)。

このように排尿障害は小児において比較的高頻度に存在し、生活の質に影響を与え、またいじめ等とも関連する可能性がある。また、腎機能への影響もありえ、低侵襲な治療による対応が役立つ。

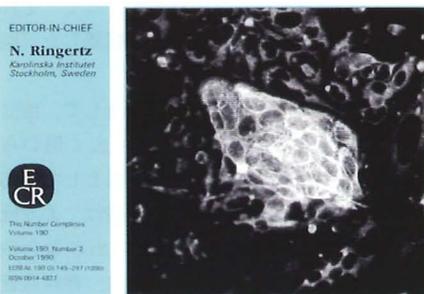
3) 多剤併用抗がん化学療法による進行期膀胱癌の治療。

膀胱癌の治療法として、表在性は内視鏡的腫瘍切除術、浸潤性は膀胱全摘除術と尿路変更術が標準であるが、浸潤癌は再発頻度が高く、放射線療法の根治性は低く、中でも抗がん化学療法の効果は1980年代には低く、浸潤・転移例の治療は大きな課題であった。かような進行期膀胱癌に対して、CDDPを主とする多剤併用抗がん化学療法のM-VAC(メソトレキセート、ビンブラスチン、アドリアマイシン、シスプラチン)が有効とする試験的な成績が米国にて報告された。そこで広島大学および関連病院の共同研究として、膀胱癌を含む尿路上皮癌に対するM-VAC療法の有用性を検討した。その結果、半数以上に明確な初期効果が認められたが、その奏功期間には限界があり、2%に副作用死があることを井川幹夫らが明らかにした(図4)。臨床的な手応えは十分に感じられたが、各種の副作用もあり、患者本人の心理的な支援が必要なことやがん治療の難しさを認識させられ、対象症例の選択が今後の課題であろう。

4) 前立腺癌における癌再燃の機序解明と低侵襲な新規治療法の臨床導入。

昭和62年3月に行われた仁平寛巳先生の退官記念講演会において「前立腺癌の内分泌療法」の標題で、性ホル

Experimental Cell Research



Academic Press, Inc.
 Harcourt Brace, Amsterdam, Publishers
 London Sydney Tokyo Toronto

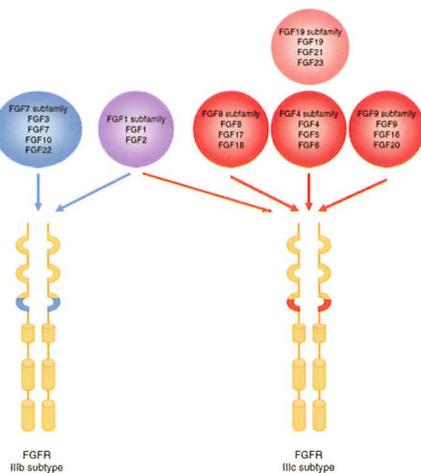
図5. SV-40 形質変換ラット前立腺上皮細胞：初代培養前立腺上皮細胞を SV-40 で形質変換，新規培養細胞系を樹立。T 抗原に対する蛍光免疫染色法により特異的に染色された前立腺上皮細胞が認められる。(中原満，田丁貴俊ら 1990)



図6. アンドロゲンの作用を仲介する FGF-7

モンはどこに作用し、どのように調節されているか、前立腺癌の抗男性ホルモン療法の内分泌変化，といった具体的な成果が示され，今後の課題として，前立腺癌の内分泌療法が無効となる再燃の機序解明が提示された。

私達は，前立腺の培養細胞を用いた実験系を作ることから開始した。これには中原満，田丁貴俊がラット前立腺初代培養細胞系を作成，その後 Simian Virus 40 による形質変換細胞系を井出利憲先生（本学医学部総合薬学科）のご支援のもとに新たに樹立することができた。さらに投稿した Experimental Cell Research の表紙に，私達の樹立した形質変換前立腺上皮細胞の写真が掲載された（図5）。この研究を通じて，前立腺初代培養上皮細胞の増殖には成長因子が重要な役割を果たしていることを実体験した。当時，前立腺における fibroblast growth factor (FGF)，Insulin like growth factor (IGF) の関連性に関する報告も出始め，アンドロゲンがまず間質細胞に作用して FGF-7 が分泌され，これが上皮細胞の FGF-7 レセプター (FGFR2IIIb) に情報伝達して細胞分化が誘導されるという上皮・間質細胞の作用機構が示された（図6）。さらに FGF レセプターの分子構造を解析した結果では，構造異常を示すものがあり，これは FGF-7 親和性が低く各種の FGF に広く反応する，という新たな性質を獲得することになる（図7）。そこで前立腺癌モデルを用いて，FGF レセプターの構造異常と腫瘍形成能の関係を松原昭郎らが検討した。ホルモン依存性を有する DT は，FGFR2IIIb の発現を認めるのに対して，ホルモン非依存性の AT-3 は FGFR2IIIb の発現なく，形成される腫瘍サイズも DT が AT-3 より明らかに大きいという明らかな差異がある。この AT-3 に FGFR2IIIb 遺伝子を移入した発現安定株を移植し，同時に DT3 の間質細胞を移植しておく，腫瘍形成は強く抑制された。したがって，ホルモン非依存性前



(Chaffer CL. Differentiation 2007, Zhang X. J Biol Chem 2006)

図7. FGF レセプターのスプライシングとリガンド特異性

立腺腫瘍に wild type の FGFR2IIIb 遺伝子を移入することで腫瘍形成を抑制することができる，という新たな治療法の可能性を示唆した（図8）。さらにヒト前立腺癌細胞株を用いた安本博晃らの FGFR2IIIb に関する研究でも同様な成績がえられ，遺伝子治療への応用が期待できるものであった（図9）。

一方，ホルモン非依存性ヒト前立腺癌において Insulin like Growth Factor Binding Protein-related Protein 1 (IGFBP-rP1) の発現が著明に低下していることを確認し，この遺伝子移入によって増殖能が明らかに抑制されることを牟田口宏昭らが報告した（図10）。

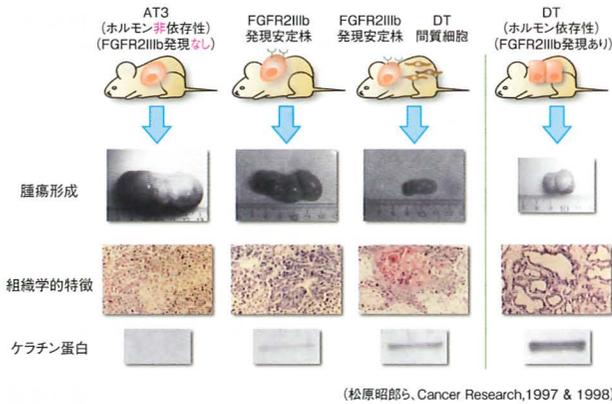


図8. 前立腺癌モデル (AT3 & DT) における FGF レセプターのスプライシングと in vivo tumorigenesis

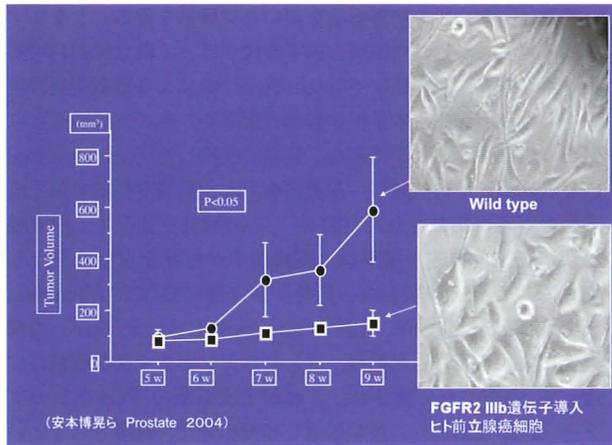


図9. FGFR2 IIIb 遺伝子導入によるヒトホルモン非依存性前立腺癌における腫瘍形成能への影響

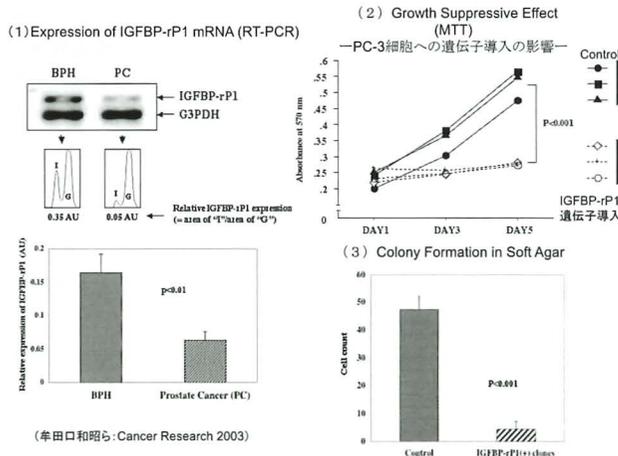


図10. ヒト前立腺癌における IGFBP-rP 1

私が就任時に仁平寛巳先生より頂いた前立腺癌におけるアンドロゲン枯渇下での再増殖機序の解析については、アンドロゲン受容体の構造変異や転写因子の関与と共に成長因子レセプターの異常が関与することが考えられ、さらに wild type の成長因子レセプター遺伝子移入によって、それらの増殖が抑制されることを確認した (図11)。

局所限局前立腺癌の治療法として、前立腺全摘除術は標準治療として広く用いられているが、そのアプローチ法としては恥骨後式が一般的であった。私達は、より低侵襲な術式を求めて切開創の小さな会陰式に挑戦した。同術式の特徴は、神経血管束への直接アクセスが可能、正確な尿道切断や膀胱尿道吻合、サントリーニ静脈叢直下での剥離面による大量出血の回避などの利点はあるが、骨盤内リンパ節郭清が不能および術野が狭い、という欠点もある。そこで、骨盤内臓器の解剖学的な研究と共に手術器具の新規導入や海外施設との交流を行い、手技の向上に努めた。当科で2000年以降に経験した120例を示すと、年齢および PSA 値の中央値は69歳および7 ng/ml、約半数が Gleason score 7であった (図12)。手術時間は210分、出血量は760 ml、organ confined は59%、specimen confined 68%、PSA 再燃は18%であった (図13)。その結果、会陰式は恥骨上式に比べて少なくとも同等な成績が得られ、前立腺へのアプローチ法が直腸前面を直視するので骨盤内の解剖を理解するという教育面でも大きな利点があった。なお、局所限局前立腺癌の放射線治療法として密封小線源治療もあり、広島大学病院でも2004年に放射線科と共同で開始されて前立腺全摘除術と共に既に治療選択肢の一つとなってきた (図14)。このような低侵襲な治療法の進歩は、20年前に比べて大きく変わり、癌の特性に応じて個々に治療法を選択するという世界の流れにも対応できた。

5) 腫瘍血栓を有する腎細胞癌の治療および局限局例の鏡視下手術。

腫瘍血栓を有する腎細胞癌の治療法として、根治的腎摘除術と同時に腎静脈や下大静脈の腫瘍血栓摘除術を心臓血管外科と共同して行ってきた。

術式としては、下大静脈の血流は保持して腎静脈周辺を単純遮断する方法、下大静脈を遮断して bypass を用いて下半身の血流を循環する部分 bypass 法、低体温下に循環停止させて下大静脈を開放して腫瘍血栓を除去、下大静脈を縫合後に循環再開、腎腫瘍と共に摘除する方法の3つがある(図15)。中でも循環停止のもとに根治的腎摘除術および下大静脈腫瘍血栓摘除術を行った成績(図15赤○)は、5年生存率60%と良好な結果で、進行例でも積極的な手術の意義があるものと考えられた。

アンドロゲン枯渇下での細胞増殖の亢進

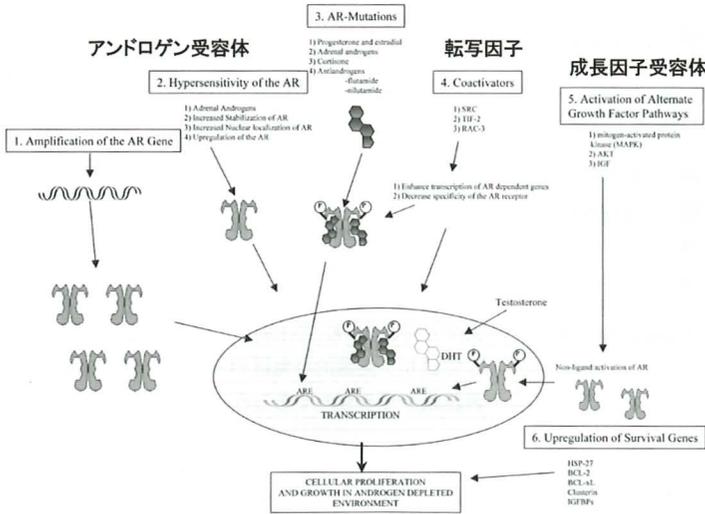


図 11. 前立腺癌の再燃はなぜ起こるのか？

図 12. 会陰式前立腺全摘除術の背景 (2000 年以降の 120 例)

年齢	69(57-75)
PSA値(診断時)	7(2-38)
臨床病期	
T1c	69
T2	51
Gleason score	
6以下	37
7	62
8以上	21
神経温存	
あり	21
なし	99

図 13. 会陰式前立腺全摘除術の成績

手術時間(分)	210(120-480)
出血量(ml)	760(110-4000)
摘出重量(g)	32(15-75)
臓器限局率	59 %
摘除組織限局率	68 %
PSA failure(>0.2 ng/ml)	18 %

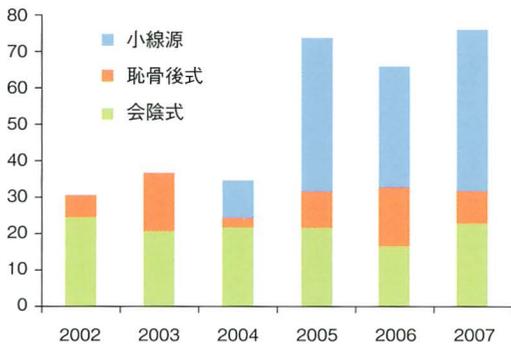


図 14. 広島大学病院泌尿器科における前立腺癌手術件数の術式別年次推移

図 15. V2 腎癌に対する手術成績

補助循環 (n)	単純遮断 (10)	部分bypass (6)	循環停止 (14)
手術時間(分)	345	442	537
出血量 (mL)	1940	2940	2313
術死	0	1	0
平均進達度	1.5	1.8	3.0
局所再発	2 (20.0%)	1 (16.7%)	2 (14.3%)
5年生存率*	50.0%	20.0%	60.0%

*: 5年以上フォローアップできている18例

図 16. 腎・副腎腫瘍の鏡視下手術成績 (1999 年以降)

手術総数	390 例
術中合併症*	18 例 (4.6%)
開腹手術への移行	10 例 (2.6%)
輸血	7 例 (1.8%)
術後合併症*	21 例 (5.4%)
手術関連死	0 例 (0%)
術後平均歩行開始日	1.1 日
術後平均食事開始日	1.1 日

*保存的処置で観察した軽微な症例を含む

一方、鏡視下手術は 1990 年代初頭に腎・副腎に対する術式として試行が開始されたが、手技進歩や機器の改善が図られ、21 世紀になって局所限局例に対する標準的術式として普及してきた。当科でも根治的腎摘除術を主とする鏡視下手術を 433 例に行っており、1999 年以降の 390 例の成績では術中・術後の合併症は、いずれも対応可能なもので重篤なものはなく、術後の離床も早期で、安全性も高く、低侵襲な治療と考えられた (図 16)。これら症例の 5 年非再発率は 97.9% と良好な成績で、有用性が高いものである。この鏡視下手術を行うには、泌尿器腹腔鏡技術認定医の資格が必要で、日本全国で 294 名の認定医試験に合格した有資格者がいるが、広島大学からは 15 名 (5.1%) が平成 19 年度までに合格しており、先進的な地区の一つで、教育の重要性を再認識させるものであろう。

以上、21 年間に泌尿器科学教室において診療や研究において発信してきた成績を 5 項目に絞って概略を述べたが、この間の入局者は 54 名を数え、平成 20 年 3 月時点で泌尿器科学教室同門会の会員数は 141 名となっており、これら以外の研究成績については時間の関係から割愛させていただいた。ご紹介した「泌尿器科学 20 年の歩み」から、診療と研究は常に表裏一体として関連するもので、これらを通じた医学教育が必要であると改めて感じた次第である。

広島大学が、今後さらに活力ある大学として発展されることを心より祈念している。