

氏 名	市橋 淳
(ふりがな)	(いちはし あつし)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 授 与 番 号	甲 第 66 号
学 位 審 査 年 月 日	令和 5 年 7 月 19 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学 位 論 文 題 名	Tissue Distribution of Cisplatin by Intra-arterial Infusion Route in Comparison to Systemic Route: Implication to Therapy for Node-positive Bladder Cancer (シスプラチンの動脈内注入ルートによる組織分布 と全身投与ルートとの比較。リンパ節転移陽性膀胱 癌に対する治療法への示唆)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 高井 真司 教授 廣瀬 善信 教授 小倉 健

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《緒言》

近年、非転移性尿路上皮膀胱がん (nmUBC) 患者の治療において、免疫チェックポイント阻害剤の術後補助療法を中心に大きな進歩が見られる。

nmUBC の治療に関する現在のすべてのガイドラインは、手術が可能な患者には根治的膀胱摘出術 (RC) を標準治療として考慮すべきであるとしている。手術は依然として nmUBC の標準治療であるが、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT)、放射線、化学療法を含む集学的治療は、RC の候補とされた患者に対して同様の生存率と高い局所制御率があるため、代替の保存的治療選択肢として提供されている。

膀胱癌のリンパ節転移は予後不良因子である。リンパ節転移陽性の nmUBC 患者のうち、RC と両側骨盤リンパ節郭清後 3 年生存するのはわずか 30% である。一方で、RC に化学療法を追加することで、リンパ節転移陽性膀胱癌の生存率が改善することが証明されており、それによると RC と術前化学療法併用での病理学的完全寛解患者 (pT0N0) の 5 年全生存率は 85% となっていることから示唆される。

《目的》

我々は経内腸骨動脈的に抗癌剤を投与する治療を施行し、経静脈的投与に比較して骨盤内のリンパ節が著明に縮小し、生存率が有意に改善することを実臨床で経験しており、現在そのメカニズムについて検証中である。本研究では、ラットを用いて経腸骨動脈内シスプラチン投与モデルを作製し、経腸骨動脈的シスプラチン投与による諸臓器（腎臓、膀胱、リンパ組織、血液）におけるシスプラチン濃度は、シスプラチンが含有する白金濃度として経静脈的投与によるそれらと比較・検討した。

《方法》

麻酔下のウィスター系ラット（体重 160 g-300 g）にシスプラチン（0.42 mg/body）を経静脈的（12 匹）あるいは経動脈的（12 匹）に局所投与（実験学的 BOAI モデル作製）を行った。各ラットの腎臓、リンパ組織、膀胱、および心臓左心室穿刺により採取した循環血液を回収した。腎臓に対しては、腎動脈と腎静脈の両方から生理食塩水を 60 秒間注入することにより、腎血管内腔に蓄積した薬物を除去し、実質臓器をミンチ化し回収した。組織サンプルは -70° C で凍結し、使用するまでドライアイスで保存した。

シスプラチンとその代謝物量は、誘導結合プラズマ質量分析装置（ICP-MS）を使用して試料を霧状にしてプラズマを導入させてイオン化された試料中の元素を質量分析計によって分離、検出して測定した。

《結果》

末梢血と腎臓における組織中白金量は、経静脈的投与と比較して経動脈的投与では低値となる傾向であったが有意ではなかった。膀胱については経静脈的投与と比較して経動脈的投与で白金量は有意に高値となった ($0.2 \text{ ppb/mg} \pm 0.055$ vs 1.3 ± 0.452 , $p=0.050$)。また、リンパ組織の白金量は、経静脈的投与と比較して経動脈的投与が有意に高値となった ($0.1 \pm 0.036 \text{ ppb/mg}$ vs 13.3 ± 5.36 , $p=0.048$)。

《考察》

血液中および腎臓の白金量が経静脈的投与と経動脈的投与で違いが見られなかったことに対して、膀胱およびリンパ組織については後腹膜周辺のリンパ組織における白金量は経静脈的投与に比較して経動脈的投与で有意に多く、ドラッグデリバリーシステムの検索目的における本動物モデルの有用性が確認された。さらに本知見は、nmUBC の実臨床で経験するシスプラチン経動脈投与によるリンパ節転移の縮小、さらには、生存率の改善などを反映している可能性があることが示唆された。

論文審査結果の要旨

膀胱癌に対する白金製剤の全身化学療法を含む集学的治療は、手術療法と同様の生存率と高い局所制御率があるため、代替の保存的治療選択肢と考えられる。申請者らのグループは、経内腸骨動脈的な抗癌剤投与により、一般的な経静脈的投与に比較して、骨盤内のリンパ節が著明に縮小することを実臨床で経験している。すなわち、経動脈的投与は、全身化学療法よりも良好な結果をもたらす可能性があるとの仮説のもと、本研究では、動物実験モデルを作製し、投与法の違いによるシスプラチンの様々な臓器、特にリンパ節組織における分布様式について検討が行われた。

本ラットモデルでの経静脈的投与では、シスプラチンの膀胱およびリンパ組織への取り込みは非常に少なく ($0.2 \text{ ppb/mg} \pm 0.055$ および 0.1 ± 0.036)、一方、経動脈的投与によるシスプラチンのそれらへの蓄積は有意に高値 ($1.3 \text{ ppb/mg} \pm 0.452$ ($p=0.050$), 13.3 ± 5.36 ($p=0.048$)) であった。循環血液や腎臓においては、投与法の違いによるシスプラチンの分布量に有意差はなかった。また、経動脈的投与によるシスプラチンの蓄積量は、経静脈的投与と比較して、骨盤内臓器で大きく変動する傾向にあった。なお、これらの結果のいくつかはシスプラチンの時間依存的な分布によって説明される可能性があるが、実験デザイン上そのような検索は困難であった。

このように、本動物モデルはドラッグデリバリーシステムの検索目的で有用であることが示唆され、得られた知見は膀胱癌の実臨床で経験するシスプラチンの経動脈投与によるリンパ節転移縮小などを反映している可能性がある。

以上により、本論文は本学大学院学則第 13 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

In Vivo

37(1): 143-148, 2023 Jan-Feb In press

doi:10.21873/invivo.13063