

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：32665

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10495

研究課題名(和文) 新たな膀胱内薬剤注入療法の開発

研究課題名(英文) Development of new drug infusion therapy in the bladder

研究代表者

前林 俊也 (MAEBAYASHI, Toshiya)

日本大学・医学部・准教授

研究者番号：20409006

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：筋層浸潤性膀胱癌の標準治療は膀胱全摘術である。しかし手術が不能または拒否される症例に対して化学放射線治療または動注化学放射線治療が行われており治療効果は比較的良好であるが、有害事象も少なくない。そのため、夜尿症の研究からの膀胱尿消失現象に注目し安全な投与方法の可能性がある膀胱内薬剤注入療法の開発が可能かどうか研究をすすめた。また、有害事象の少ない放射線増感作用があるPIポリアミドの作成を平行して行った。これまでの研究として、膀胱内から吸収される造影剤は、網内系を介して吸収されている可能性が高いと予想される結果を得ている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

夜尿症研究からヒントを得た膀胱からの薬剤吸収を証明するために行った動物実験において、個体が小さいためか実験的には証明することはできなかった。また、実際の臨床応用を可能としやすい抗がん剤結合PIポリアミドの作成を行ったが、*in vitro*で良好な結果は得られなかった。しかし、臨床においての前立腺癌の小線源治療を行うときに膀胱の位置を確認するための造影剤が吸収されるのであればどこに存在するかを治療後の線源確認のためのCTを用いて検討した結果、肺・肝臓・脈管内等のCT値の上昇は明らかではなかったが、脾臓のCT値が上昇している可能性が高いことが立証され網内系に取り込まれる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The standard treatment for muscle invasive bladder cancer is total cystectomy. However, chemoradiotherapy or intraarterial chemo-radiation therapy is performed for cases in which surgery is impossible or refused, and the therapeutic effect is relatively good, but there are many adverse events. Therefore, we focused on the bladder urine disappearance phenomenon from the study of nocturnal enuresis and promoted research on whether it is possible to develop an intravesical drug injection therapy with a possibility of a safe administration method. In addition, we prepared PI polyamides with radiosensitizing effect with few adverse events in parallel. Previous studies have shown that the contrast agent absorbed from the bladder is likely to be absorbed via the reticuloendothelial system.

研究分野：放射線腫瘍学

キーワード：膀胱内薬剤注入療法

1. 研究開始当初の背景

膀胱内から様々な薬剤の吸収の研究は一世紀以上で、抗がん剤の経膀胱的吸収についての報告から半世紀の歴史がある。現在臨床では非浸潤性膀胱癌に対する BCG (Bacillus Calmette-Guerin) の膀胱内投与や抗がん剤投与が行われている。しかし、繰り返し行われる膀胱内投与による萎縮性膀胱炎や再発のリスクが高いことから、近年、膀胱内の薬物の保持や薬剤透過性の亢進を目的としたナノ粒子の開発、さらには金ナノ粒子を用いた光線温熱療法で、非浸潤性膀胱癌に対する再発率の低下および副作用の軽減の可能性が実験的に証明されている。

申請者は手術が困難な浸潤性膀胱癌に対する放射線治療を主体とした治療を行い膀胱温存および予後の改善のために一般臨床を行っているが、さらなる治療効果の改善目的に様々な基礎的実験を進めてきた。そのため、放射線治療単独では治療に限界があるため、治療効果の向上目的に放射線増感作用のある新規薬剤の開発を進めている。日本大学医学部リサーチセンターでは様々な目的のピロール・イミダゾール (PI) ポリアミドの設計・開発がおこなわれており、最終的には既存の抗がん剤と結合させた化合物で放射線増感効果のある治療法の開発を目的としている。しかし、光感受性物質を用いた動物実験では薬剤の局所注入を行ったが、多中心性発育の膀胱癌に対しては煩雑であり、臨床応用するには投与方法の開発が必要と考えた。

そこで夜尿症研究から尿吸収現象を利用した、初めての試みである睡眠状態での膀胱内薬剤投与に挑戦していきたいと考えた。

2. 研究の目的

筋層浸潤性膀胱癌の治療として、化学放射線療法が広く行われており手術に匹敵する生存率が得られている。しかし、化学療法を併用することは全身性の有害事象があり、高齢者では困難な場合があるが、根治的放射線治療を行う上で、併用薬剤は欠かせないものであり効果も有害事象も作用が増強するため有害事象の軽減は最重要課題である。そこで、放射線増感作用のある有害事象の少ない新規薬剤を用い、夜尿症の研究からの膀胱尿消失現象に注目し安全な投与方法の可能性のある膀胱内薬剤注入療法の開発することにより、筋層浸潤性膀胱癌さらには様々な癌腫に対する新たな投与方法の開発と有効性について検討する研究を企画した。

3. 研究の方法

(1) 睡眠中ラットの膀胱内からの薬剤の吸収量の検討

夜尿症研究からヒントを得た膀胱からの薬剤吸収を証明するために、ラットの腹腔内に、ペントバルビタール (50 mg/kg 体重) を投与し呼吸抑制が起こらないように麻酔の調節下で膀胱内留置カテーテルを挿入し、そこから造影剤を膀胱内に注入し膀胱内圧を一定に保つために還流しながら、膀胱内圧を一定に保った状態を作成する。その状態を維持したまま膀胱内の造影剤を含んだ尿量の容量測定を行った結果の解析を行う。

(2) ラットでの吸収された薬剤の吸収部位の確認

(3) マウス膀胱癌に対する膀胱内薬剤投与における治療効果の検討および照射による作用増強効果の検討

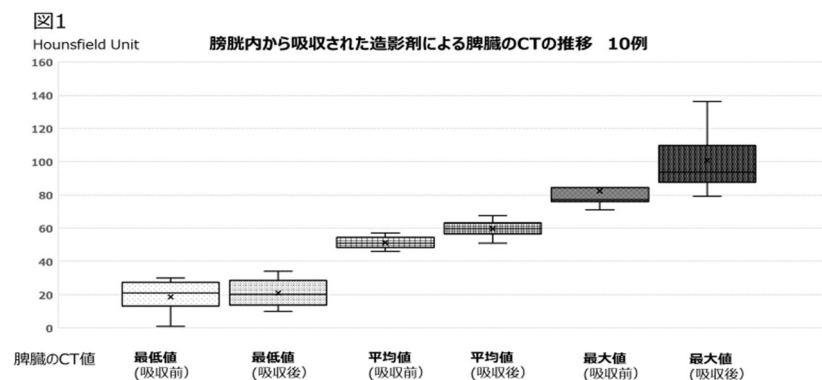
(4) 抗がん剤結合 PI ポリアミドの作成

4. 研究成果

ラットに対して、ペントバルビタール (50 mg/kg 体重) を腹腔内へ投与し、膀胱内留置カテーテルを挿入し、造影剤を注入し膀胱容量測定を行ってしたが、ラットの膀胱は小さく膀胱の内圧を一定に保つことが困難であることと、造影剤の濃度が高濃度の場合に細いカテーテルが閉塞してしまうため、閉塞しない濃度調整をおこなってしたが、膀胱容量測定など計測は困難であり、実験的には証明することはできなかった。

また、実際の臨床応用を可能としやすい PI ポリアミドとするために抗がん剤結合 PI ポリアミドの作成を行っているが invitro で良好な結果は得られなかった。

臨床においての前立腺癌の小線源治療を行うときに膀胱の位置を確認するための造影剤を膀胱内に投与しカテーテルをクランプし治療を行っている。もし造影剤が膀胱から吸収されるのであればどこに存在するかを治療後の線源確認のための CT を用いて検討した。また、治療中の前立腺のずれを確認するときに膀胱容量を経時的に測定し、関連性を調べた。



その結果、膀胱壁および膀胱周囲の動脈や静脈、胸部および腹部大動脈、下大静脈、肝臓、肝動脈、門脈、脾臓、心臓・心筋、肺内、肺動脈・肺静脈など実質臓器や血管内などの様々な部位での CT 値の測定をおこなったが CT 値の上昇は明らかではなかったが、イオン系および非イオン系造影剤を使用しているにもかかわらず、脾臓の CT 値が上昇している可能性が高いことが立証され網内系に取り込まれる可能性が示唆された。(図 1) また、膀胱容量が一定にならない場合でも造影剤が膀胱から吸収されている可能性が示唆された。

さらに、以前に膀胱癌の画像診断のために用いられていたオリーブオイルを膀胱内に注入し撮影した症例での網内系への取り込みの検討を行ったが明らかな取り込みはなかった。また、前立腺癌や子宮癌などで行われている強度変調放射線治療は有害事象の軽減目的で、治療前に 500cc 程度の飲水で膀胱を緊満させた状態で放射線治療を行っている。その治療計画の CT 画像を用いて網内系への取り込みの検討も行ったが、明らかな網内系への取り込みはなかった。これらの検討は覚醒時での検討であり、睡眠中であることが重要な要因ではないかと推測された。

これらの結果から、睡眠中にある一定の時間が経過すれば膀胱内から薬剤が吸収される可能性があり、それは網内系に取り込まれることが示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	相澤 拓也 (AIZAWA Takuya) (20613277)	日本大学・医学部・助教 (32665)	
研究分担者	石橋 直也 (ISHIBASHI Naoya) (40649331)	日本大学・医学部・准教授 (32665)	
研究分担者	坂口 雅州 (SAKAGUCHI Masakuni) (70599349)	日本大学・医学部・助教 (32665)	