

Title	Intravesical Ultrasonography for Tumor Staging in an Orthotopically Implanted Rat Model of Bladder Cancer
Sub Title	ラット正所性膀胱腫瘍モデルにおける病期診断のための膀胱内超音波検査
Author	佐藤, 裕之
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.53-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0053

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Intravesical Ultrasonography for Tumor Staging in an Orthotopically Implanted Rat Model of Bladder Cancer

(ラット正所性膀胱腫瘍モデルにおける病期診断のための膀胱内超音波検査)

佐藤 裕之

内容の要旨

動物モデルを用いた膀胱腫瘍の研究において腫瘍の成長や進展を経時的かつ非侵襲的に確認できることが有用である。しかし、現在までこの様な方法は確立されていない。今回申請者は、ラット正所性膀胱腫瘍モデルに対して血管内超音波診断装置を用い膀胱内超音波検査を施行し膀胱癌の腫瘍径および深達度を評価し、その有効性を検討した。

ラット由来膀胱癌株AY-27細胞を用い、雌のフィッシャーラットF344に膀胱癌を作成した。多種の病期の癌モデルを必要とするため2つのモデルを作成した。表在型/筋層浸潤型多発腫瘍モデルとして、膀胱粘膜を0.1N塩酸溶液で傷害しAY-27細胞 4×10^6 個の細胞溶液を膀胱に注入、1時間接触させ表在型多発性の腫瘍を13匹に作成した。単発性浸潤型腫瘍モデルとして、ラットを開腹の上、直接膀胱前壁にAY-27細胞を27ゲージ針で膀胱壁内に注入し単発の粘膜下腫瘍を7匹に作成した。腫瘍細胞投与後7日から10日後、麻酔下背臥位でラットに0.75mm径の細径内視鏡を経尿道的に挿入し、腫瘍の確認を行った。その後、経尿道的に2.5Frの血管内超音波装置(10MHz)に挿入、膀胱に0.8mlの生理食塩水を注入し膀胱を進展させ、膀胱を横断面で超音波検査を施行した。膀胱の壁構造、膀胱腫瘍の形態と局在、腫瘍径と深達度について超音波診断を行った。内視鏡および超音波施行後にラットより膀胱を摘出し、腫瘍を病理組織学的に評価した。

膀胱内超音波検査では、正常ラット膀胱は膀胱粘膜・粘膜下層、筋層、膀胱外周囲組織の3層の構造が確認できた。観察は5分程度であり、繰り返し行うことでの重篤な合併症も認めなかった。腫瘍モデルではすべてのラットに腫瘍の作成を確認でき、膀胱内超音波検査において腫瘍はその局在と腫瘍径が確認でき、0.5mm以上の腫瘍はすべて評価可能であった。また腫瘍の筋層浸潤や膀胱外進展も診断可能であり、腫瘍径や深達度を測定でき、病期診断が可能であった。表在性/筋層浸潤型多発腫瘍モデルでは、腫瘍は粘膜および粘膜下層に軽度高エコーの隆起性病変として観察された。34個の腫瘍のうち27個は表在癌であり、病理組織学的にも証明された。また、単発性浸潤型モデルでは腫瘍な軽度高エコーの均一な結節状病変として観察され、腫瘍の大きさは組織学的にも一致した。膀胱内超音波検査による病期診断は病理組織学的病期診断と比較し85%が一致した。

ラット正所性膀胱癌モデルにおいて血管内超音波システムを用いた膀胱内超音波診断法は有効かつ非侵襲的であり、膀胱腫瘍の大きさや深達度の評価が可能であり、今後の膀胱腫瘍モデルを使用した研究において有効な手段であると考えられる。

論文審査の要旨

動物モデルを用いた膀胱腫瘍の研究において腫瘍の成長や進展を経時的かつ非侵襲的に確認できることが有用である。しかし、現在までこの様な方法は確立されていない。今回申請者は、ラット由来膀胱癌細胞株AY-27細胞を用いたラット正所性膀胱腫瘍モデルに対して血管内超音波診断装置を用い膀胱内超音波を施行し膀胱癌の腫瘍径および深達度を評価し、その有効性を検討した。その結果、血管内超音波システムを用いた膀胱内超音波診断では膀胱の横断面が観察でき、膀胱の壁構造も充分評価できた。腫瘍はその局在と腫瘍径が確認でき、0.5mm以上の腫瘍は評価可能であった。また腫瘍の筋層浸潤や膀胱外進展も診断可能であり、腫瘍径や深達度を測定できた。膀胱内超音波法による病期診断は病理組織学的病期と比較して85%が一致し、繰り返し行うことでの重篤な合併症も認めず、有用な測定方法であることが示された。

審査では、まず、AY-27細胞による癌の浸潤度と分化度につき質疑された。この細胞は乳頭状の腫瘍を形成する高分化型の移行上皮癌であり、やや広基性に腫瘍が作成され、浸潤性はそれほど高くないと報告されていたが、実際に超音波を施行し、内視鏡での評価ではわからなかった筋層浸潤を認めることが確認できたことを回答された。次に、膀胱内超音波法による膀胱の層構造の評価と腫瘍の浸潤度の評価がどこまで可能かについて質問がなされた。本研究では膀胱粘膜と粘膜下層、筋層、膀胱外組織の評価が可能であったが、粘膜層と粘膜下層の判別まで明らかにはできなかったと回答がなされ、膀胱の壁構造の違い、画像評価の方法の問題の可能性があることの助言をいただいた。また、浸潤度に関して筋層への浸潤は、粘膜・粘膜下層と筋層が判別できるため、十分に評価でき、正診率が85%であったことを回答された。次に、膀胱内超音波法での病期診断が組織診断と異なった原因につき質問がなされた。原因は、評価限界の径の腫瘍を超音波検査のみで評価する技術的な問題と、筋層構造の不整を伴う場合を筋層浸潤ありと判断する診断上の問題があることが示唆されると回答された。次に超音波検査以外の評価方法としてのMRIの可能性について質問がなされた。MRIは従来のものではラットに用いると壁構造が正確に描出できず、高磁場のMRIの使用で解決がなされることが報告されていることが回答され、この装置が大学関連施設に存在し使用可能であることの助言がなされた。

以上のように、本研究は超音波による膀胱および腫瘍の評価方法にさらなる検討が必要であるものの、ラット膀胱腫瘍の非侵襲的な評価方法を確立し、細径内視鏡と併せた膀胱腫瘍診断が今後のラット正所性膀胱腫瘍モデルの治療評価に有用であり、さらに今後臨床応用可能な膀胱癌治療に関する研究に有用である可能性が示された点で有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者 主査 泌尿器科学 村井 勝
放射線医学 栗林 幸夫 病理学 坂元 亨宇
内科学 伊藤 裕
学力確認担当者: 池田 康夫
審査委員長: 栗林 幸夫

試問日: 平成19年2月20日