

# 最終講義

## 泌尿器科医としての歩み40年 臨床・研究・教育の軌跡と展望

泌尿器科学講座

後藤百万

# 名古屋大学泌尿器科の歴史 115年

皮膚花柳病科 ⇨ 皮膚泌尿器科



楠 太 教授  
(明治38年～大正5年)



田村春吉 教授  
(大正5年～昭和21年)



志賀 亮 教授  
(大正8年～大正11年)



太田正雄 教授  
(大正13年～大正15年)

# 泌尿器科として77年



初代 三矢辰雄 教授  
(昭和18年～昭和32年)



第2代 清水圭三 教授  
(昭和32年～昭和44年)



第3代 三矢英輔 教授  
(昭和50年～昭和62年)



第4代 三宅弘治 教授  
(昭和62年～平成8年)



第5代 大島伸一 教授  
(平成9年～平成16年)



第6代 後藤百万  
(平成18年～令和2年)

# 退任までの経緯

昭和30年6月15日 名古屋生まれ

- 東海中学
- 東海高校
- 三重大学
- 名古屋大学大学院 4年
- カナダMcGill大学留学 1年半
- 碧南市民病院 10年
- 名古屋大学 24年半

名古屋大学医学部に28年半

# 大学院時代の研究（1980年）

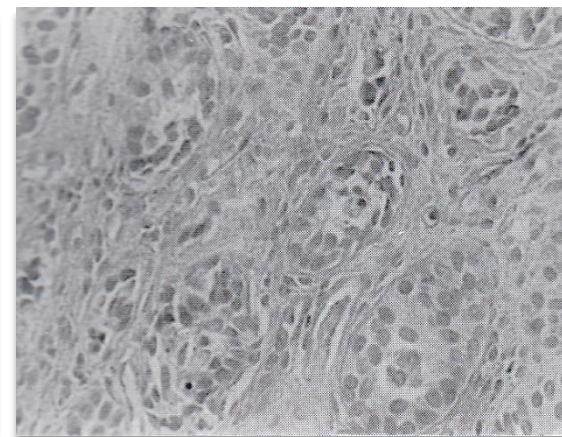
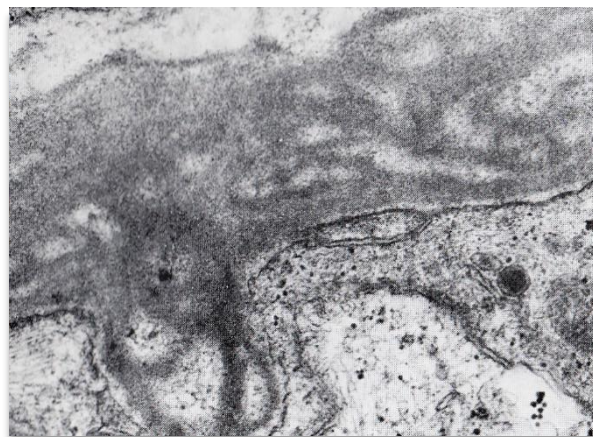
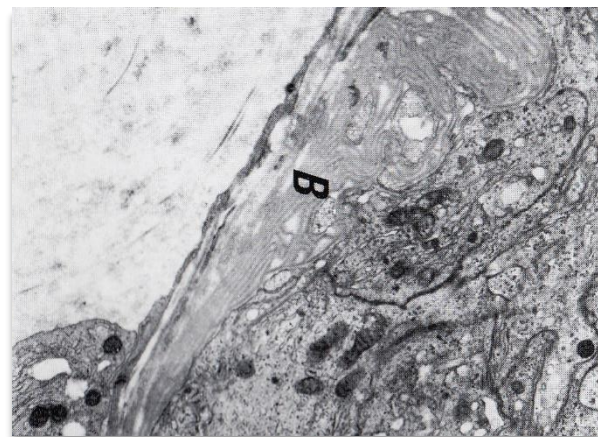
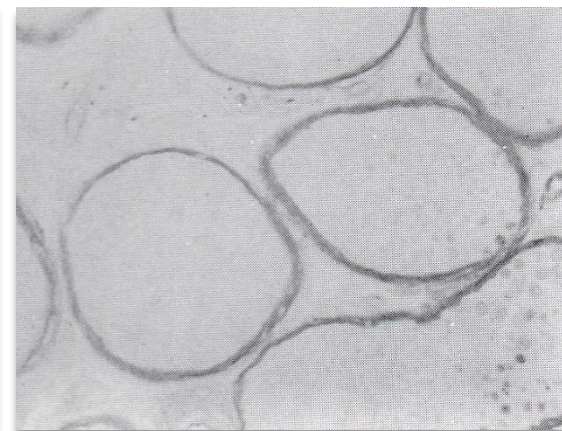
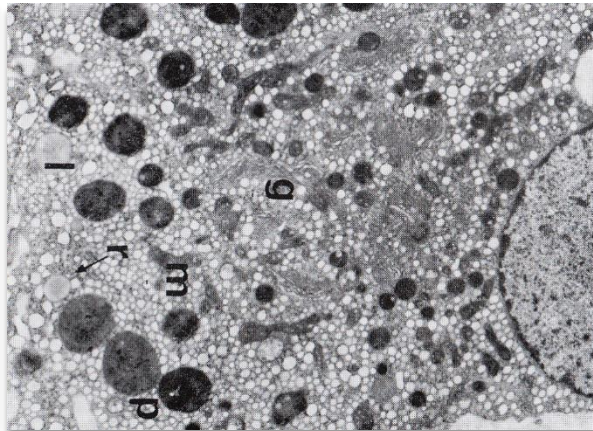
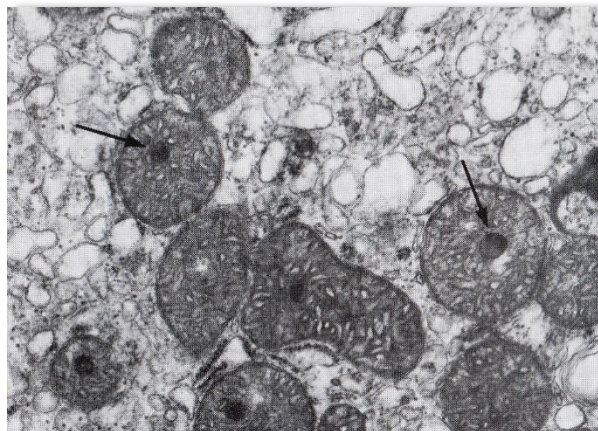


第3代  
三矢英輔 教授  
(昭和50年～昭和62年)



第4代  
三宅弘治 教授  
(昭和62年～平成8年)

# 停留精巣における間細胞・精細管壁の 形態学的研究



- 停留精巣の手術適応年齢 5-6歳→2歳以前に行うべき
- 泌尿器科紀要「稲田賞」受賞

# McGill大学留学時代の研究（1984年）



近藤厚生先生

Mostafa M Elhilali教授



McGill University, Royal Victoria Hospital (Montreal, CANADA)

# 下部尿路機能の薬理学的研究

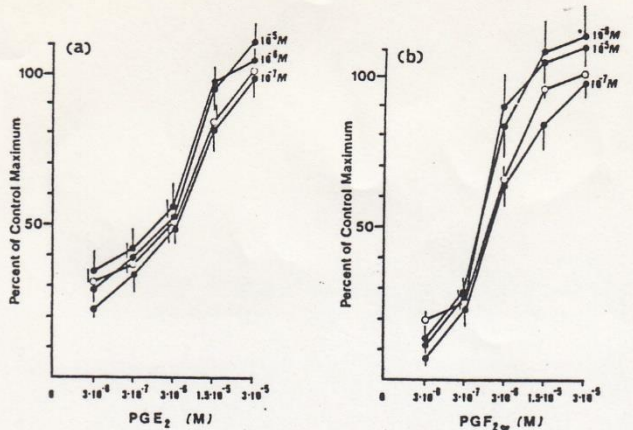


FIG. 2. Effects of NP on PGE<sub>2</sub> and F<sub>2α</sub>-induced contraction of detrusor muscle strips; A, NP-PGE<sub>2</sub>; B, NP-PGF<sub>2α</sub>. Curves represent mean ± SE response from 9 strips in each experiment. (○) control; (●) pretreatment with NP (10<sup>-7</sup> - 10<sup>-5</sup>M). 100% = 2.2 ± 0.4 gm. (A) and 3.1 ± 0.3 gm. (B). (Significantly different from control at \* p < 0.01; \*\* p < 0.005).

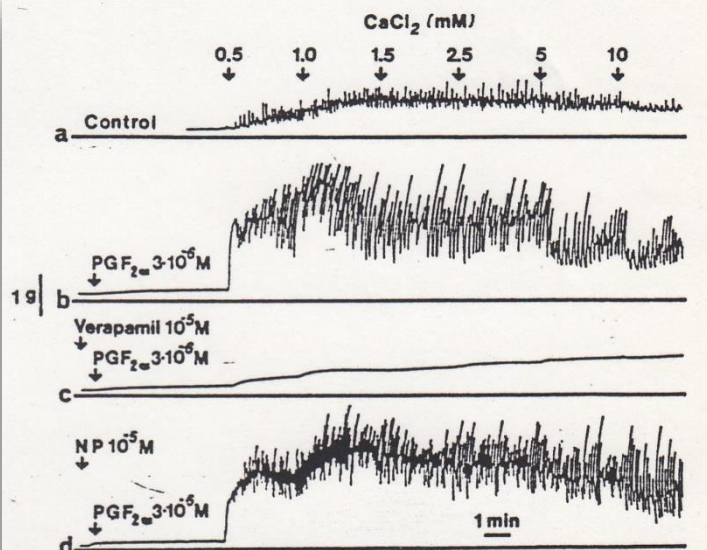


FIG. 3. Representative tracings of Ca<sup>2+</sup>-induced contraction and spontaneous contractile activity of detrusor muscle strips in Ca<sup>2+</sup>-free Krebs' solution, A, in control, B, in the presence of PGF<sub>2α</sub> and C, in the presence of PGF<sub>2α</sub> with verapamil or D, NP.

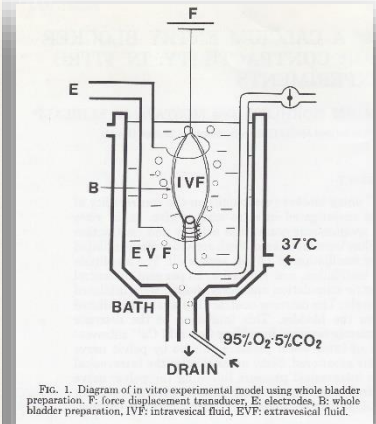


FIG. 1. Diagram of in vitro experimental model using whole bladder preparation. F: force displacement transducer, E: electrodes, B: whole bladder preparation, IVF: intravesical fluid, EVF: extravesical fluid.

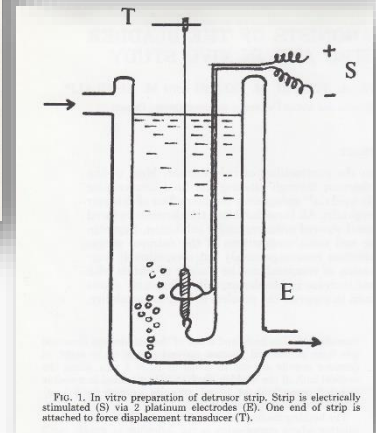


FIG. 1. In vitro preparation of detrusor strip. Strip is electrically stimulated (S) via 2 platinum electrodes (E). One end of strip is attached to force displacement transducer (T).

## ● Functional Urology

## ● ライフワークとしての下部尿路機能研究

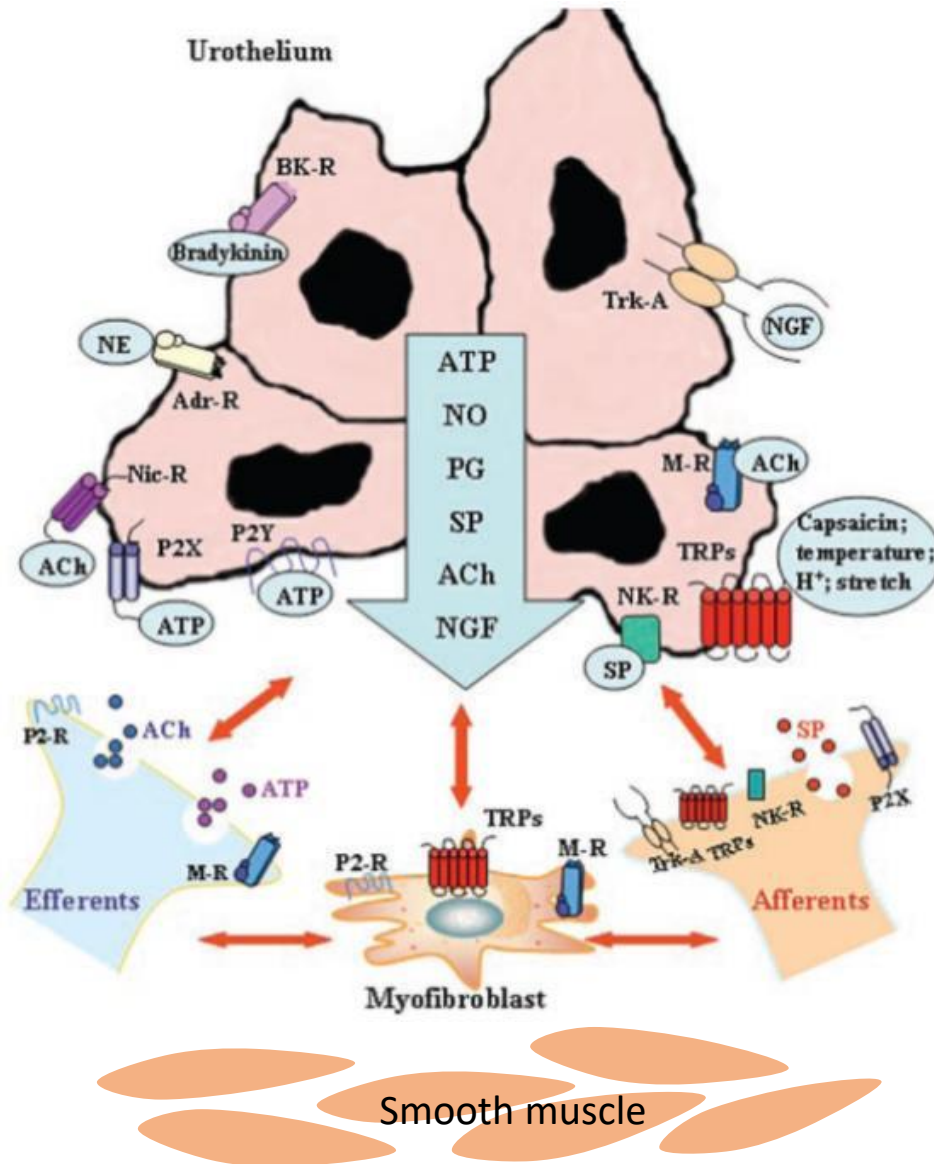
・ 加齢

・ 非コリン非アドレナリン神経伝達物質

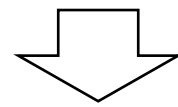
(PG、ATP、セロトニン、VIP、アンギオテンシンII)



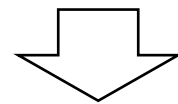
# 尿路上皮と下部尿路機能



尿路上皮

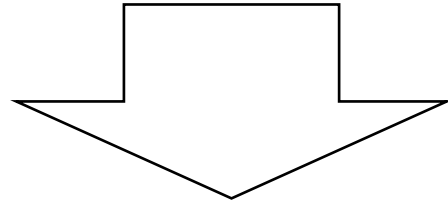


粘膜下組織



平滑筋

中枢神経による下部尿路機能制御



ゲノミクスによる下部尿路機能障害  
の病態解明・創薬



# 泌尿器科手術のEvolutionと共に

# 尿路結石

生涯罹患率

男性15.1%、女性6.8%、

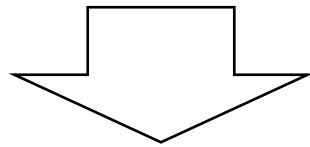
男性では7人に1人が、

女性では15人に1人が、

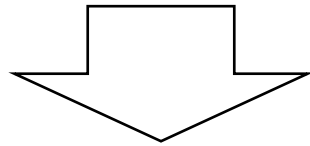
生涯に一度は尿路結石

1985年以前→

開創手術による結石摘出術



開創手術から内視鏡手術へ



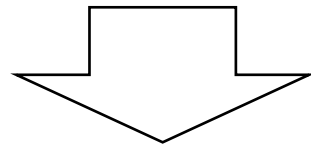
体外からの結石破砕治療の開発

1984年～ ESWL（体外衝撃波結石破砕術）

**E**xtracorporeal **S**hock **W**ave **L**ithotripsy

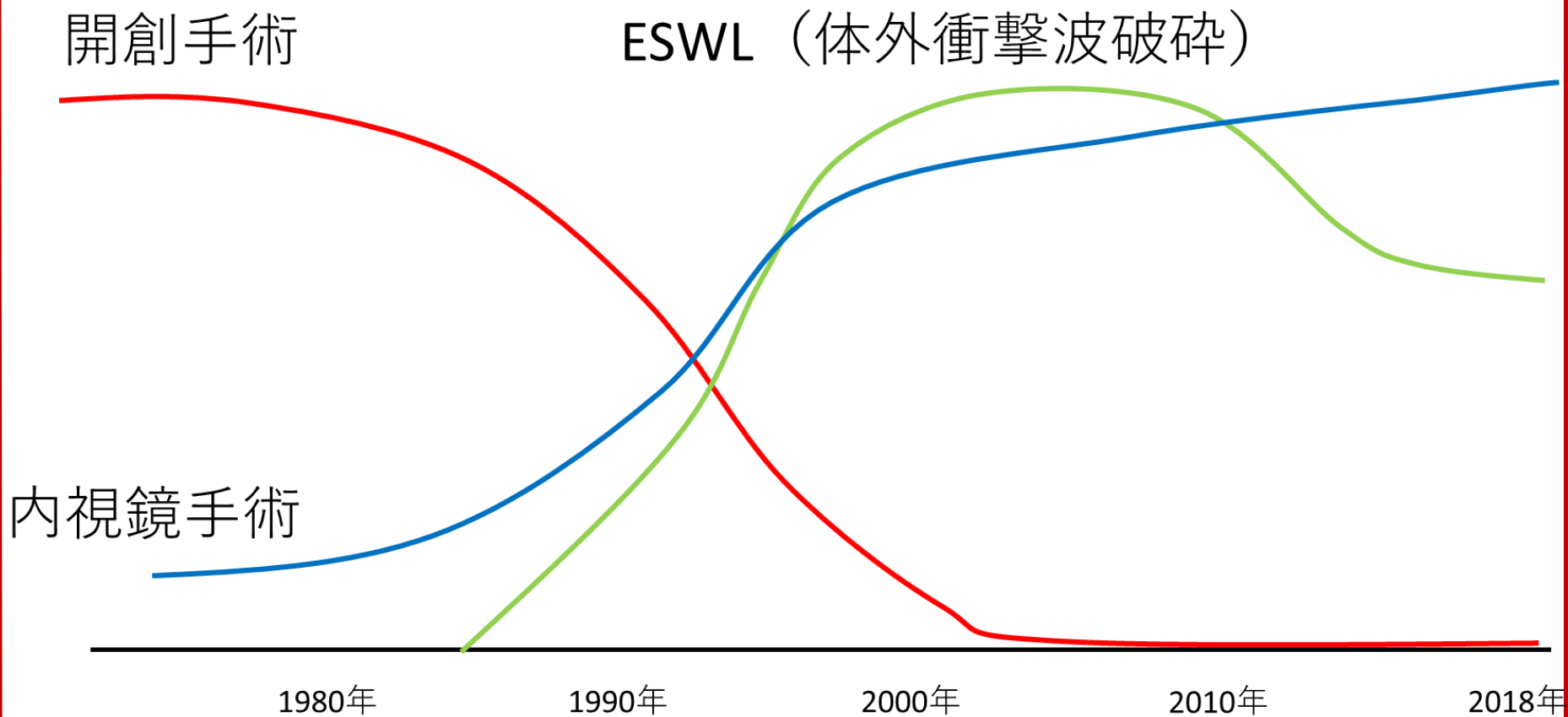
# さらなる機器のイノベーション

2000年～ 新しいエネルギーソース（レーザー）の開発  
軟性尿管鏡・細径尿管鏡の開発



より低侵襲の経尿道的内視鏡治療へ

# 尿路結石治療の推移



内視鏡手術

開創手術

ESWL (体外衝撃波破砕)

1980年

1990年

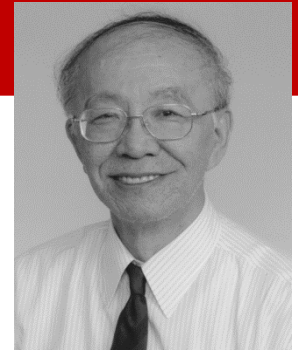
2000年

2010年

2018年

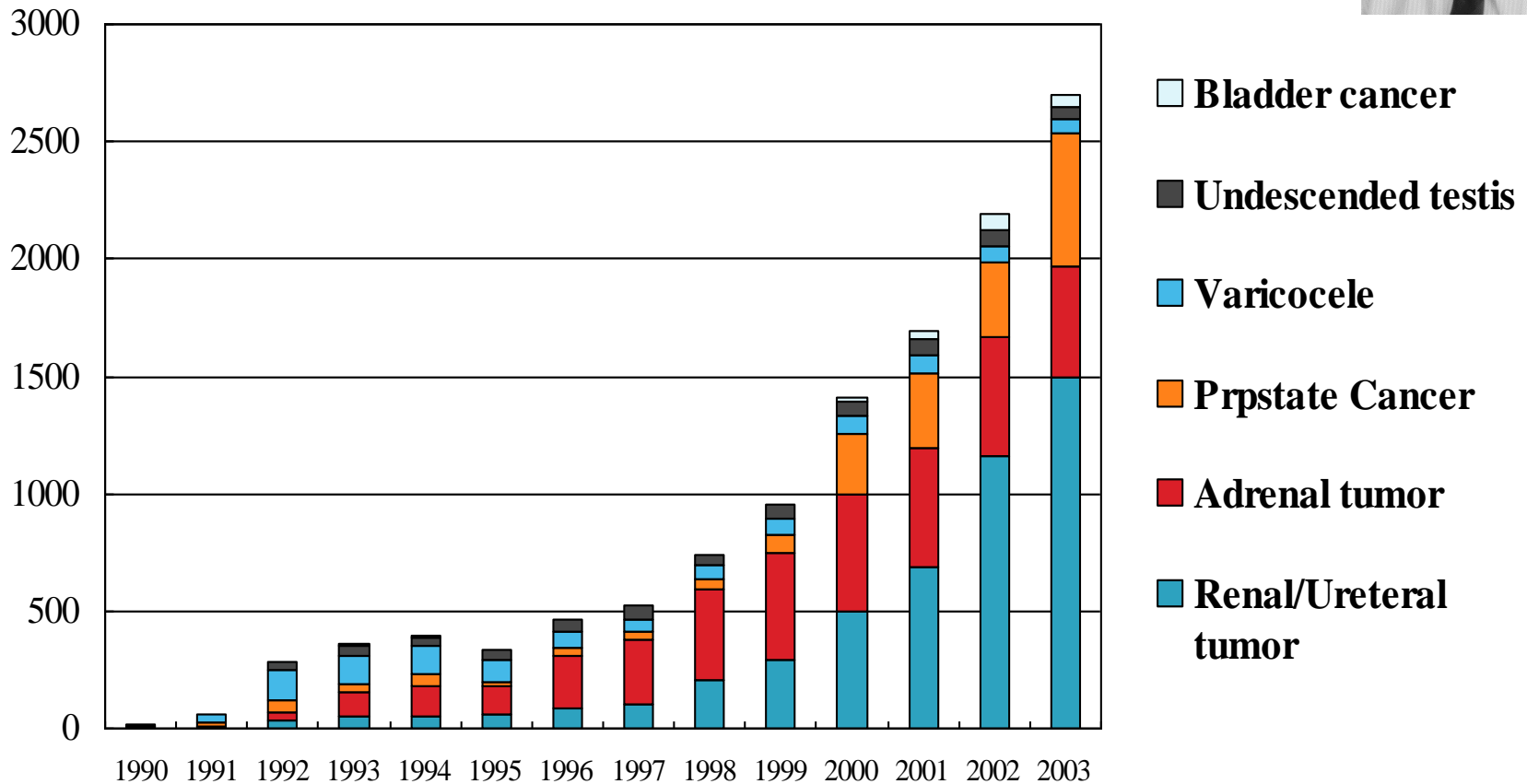
泌尿器科医として40年

# 腹腔鏡下手術の発展



件数/年

本邦泌尿器科領域での腹腔鏡手術件数



名大への帰局



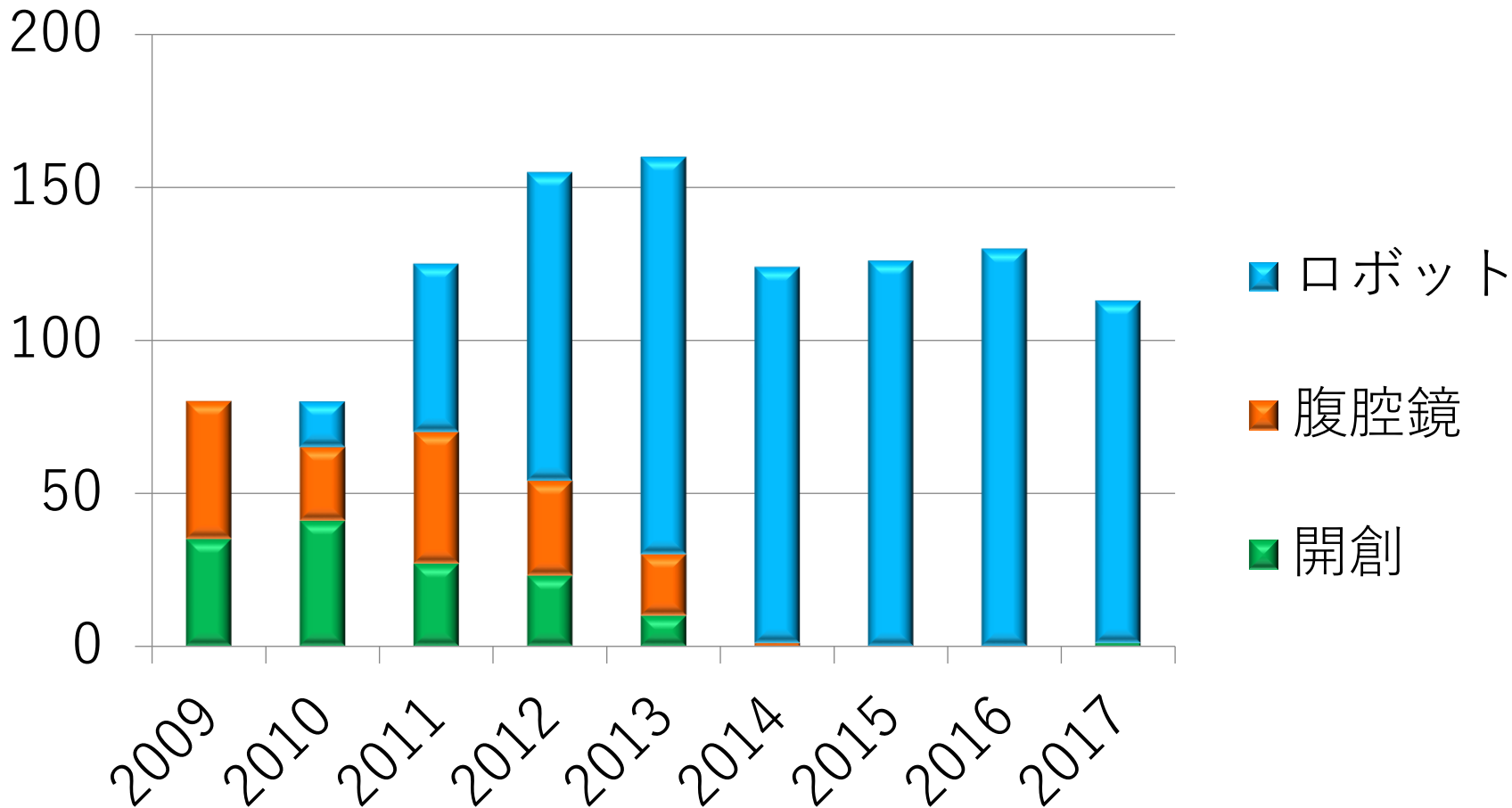


# ロボット支援手術の発展



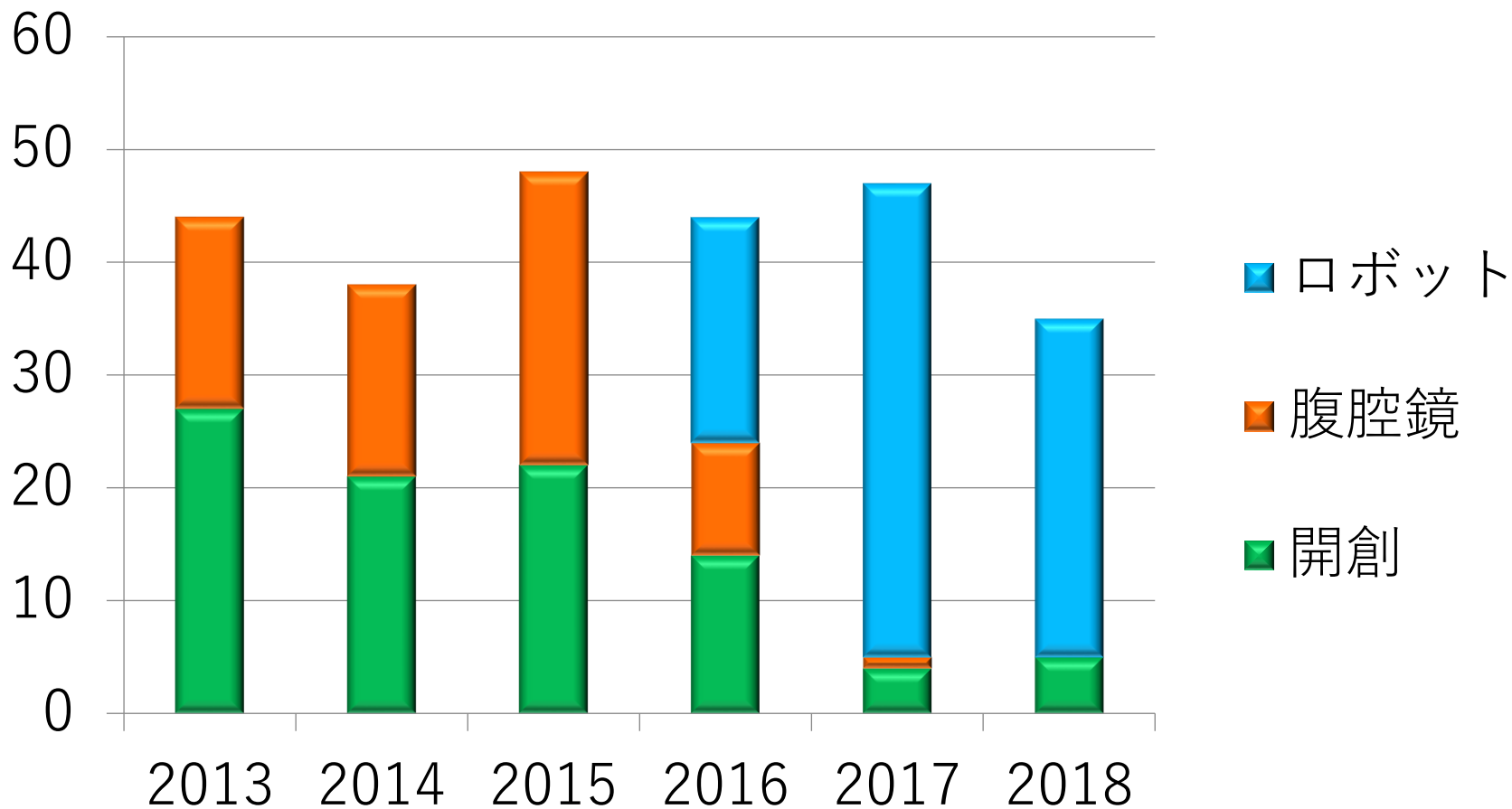
# 名大泌尿器科における前立腺全摘手術

件数/年



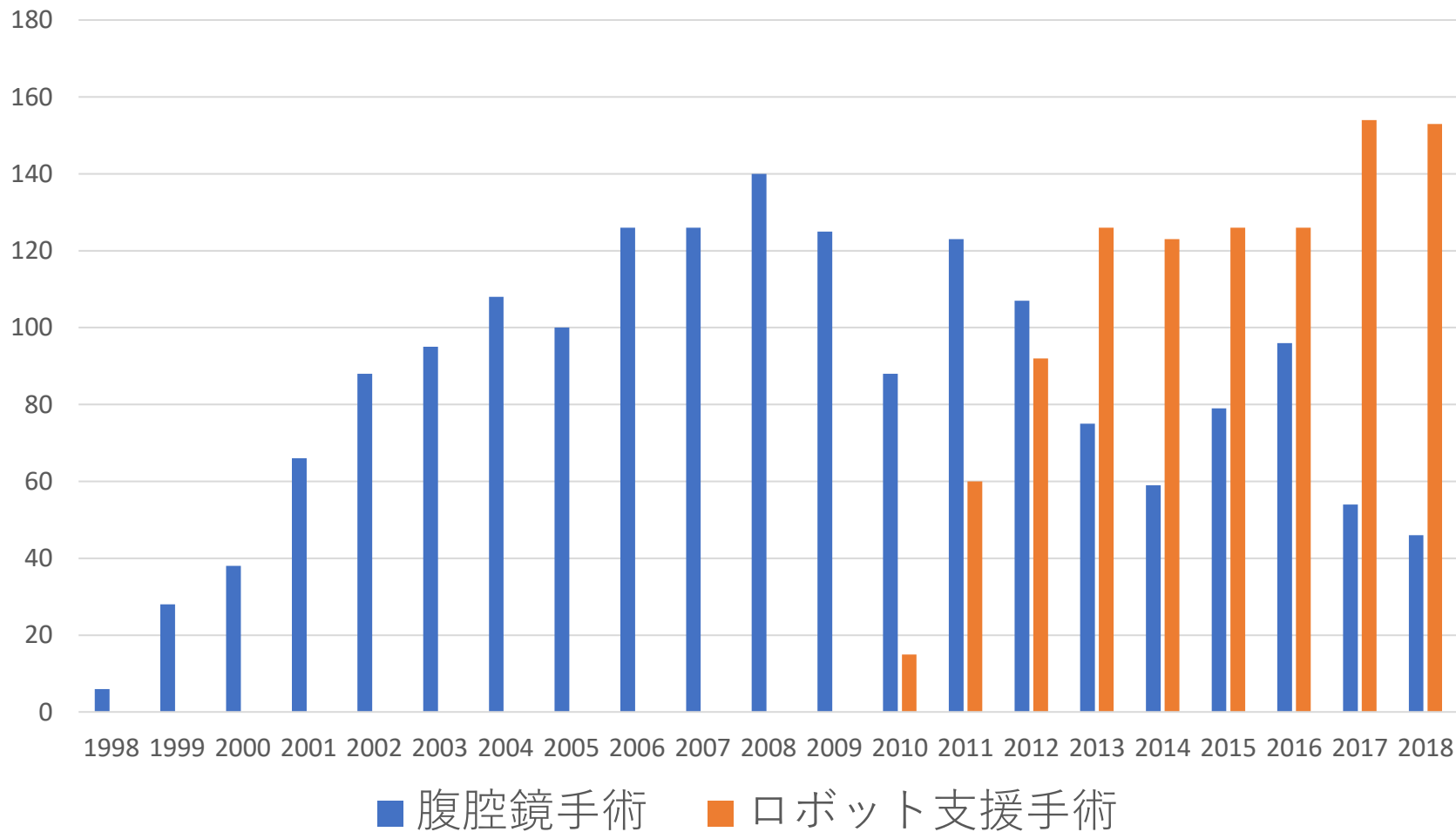
# 名大泌尿器科における腎部分切除手術

件数/年



# 名大泌尿器科における 腹腔鏡手術とロボット支援手術

件数/年



名大への帰局

教授就任

# 名大泌尿器科における 腹腔鏡手術とロボット支援手術の教育

- 韓国からの腹腔鏡手術研修留学者：5名（研修期間1年）  
国内他大学からの腹腔鏡手術研修留学者：5名（研修期間1年）

- 名大研  
（ ）手術技術の自己修練とともに、  
技術の継承・教育・発展が重要

- ロ  
（日本泌尿器科学会）

- ロボット支援手術立ち上げのプロクター：48施設  
（大学病院30施設、他病院18施設）



# 高次元画像処理手法の開発と 医用画像への応用：手術支援

医工連携



名古屋大学大学院情報科学研究科  
森研究室（森健策教授）との共同研究

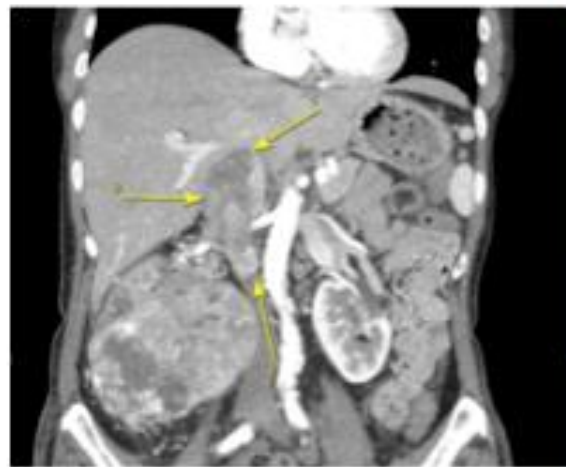
# IVC浸潤性腫瘍塞栓症例

根治的右腎摘+IVC腫瘍塞栓摘除 (13h34min)

術中バランス:+6887ml

出血: 2593ml

MAP16U, FFP20U, 5%Alb1250ml



③左腎静脈より5cm  
下でIVC切離

ミ 肝静脈より下で  
切り込みを入れ

腫瘍栓を引き出す

→右腎摘出

→残りの腫瘍栓摘出

→心膜縫合

②左腎静脈切離

→右腎動脈切離

→右房流入部IVCを遮断

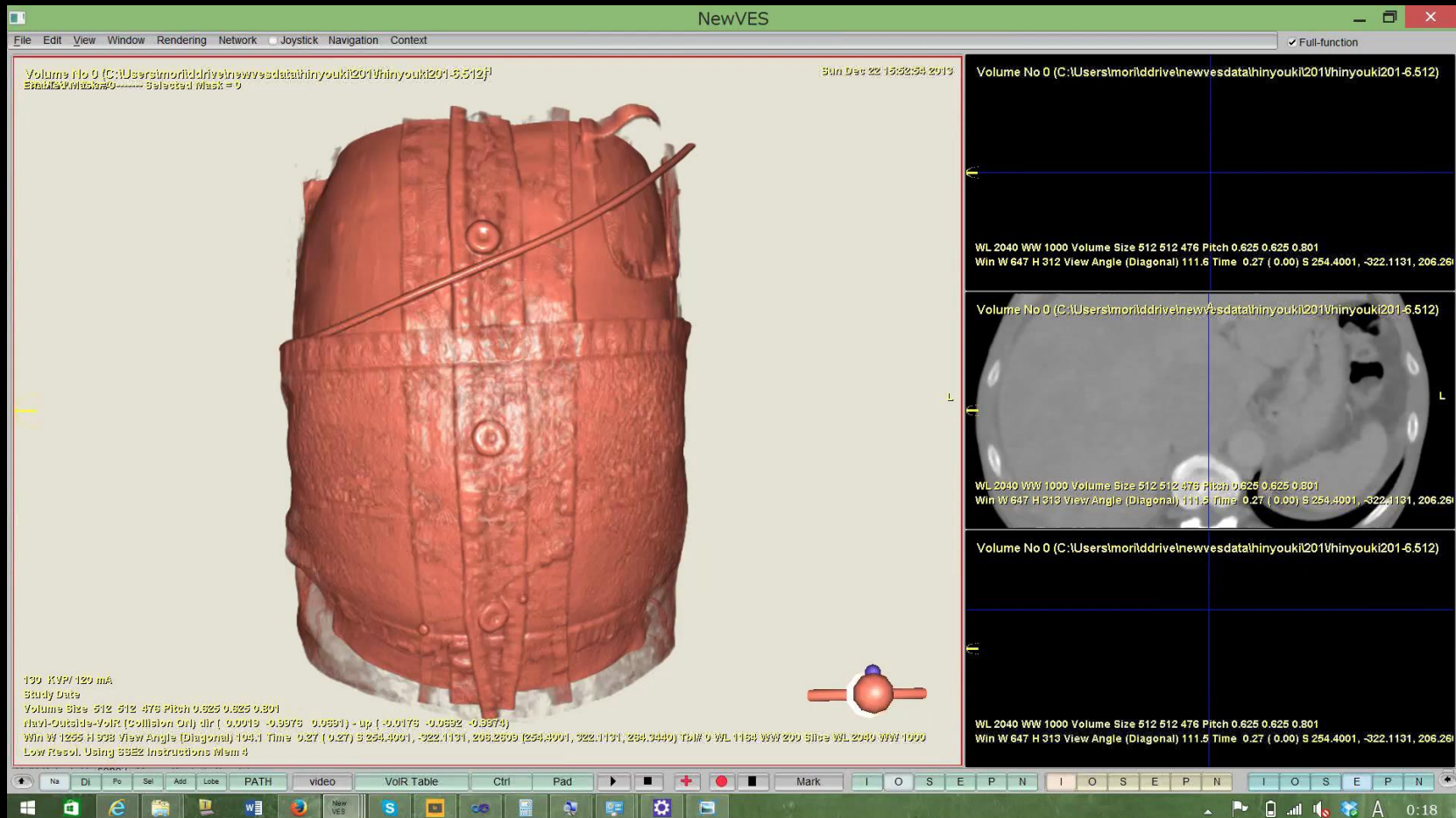
→肝腸間膜静脈遮断(15分)

①腹部正中切開→胆嚢剥離、十二指腸授動

→右第6肋間で開胸→横隔膜切開

→肝門部、IVC右房入口をテーピング

# 高次元画像処理による解析



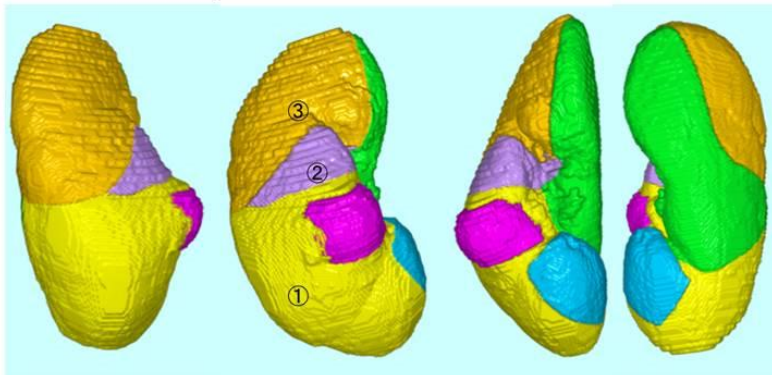


20150123 RALPN ID:1038-152-0 Hayashi Emi

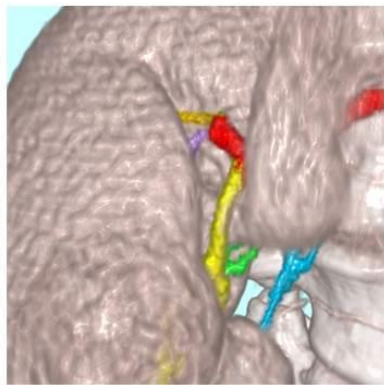
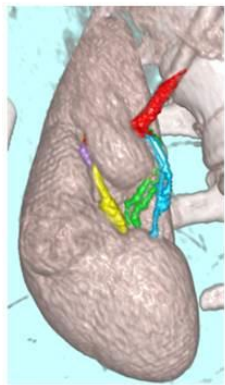
Simulation time: 50min

CT slice: 0.5mm system ■ NewVES ■ Osirix

Page5



■ 腫瘍



■ 腎動脈

■ ■ ■ ■ ■ 血管自動分類後の各血管枝





# 碧南市民病院時代（1988年～1998年）

## 碧南市初の市民病院建設 準備段階からの赴任



臨床と研究は車の両輪

吉井才司 病院長

# 碧南市民病院開設 泌尿器科部長

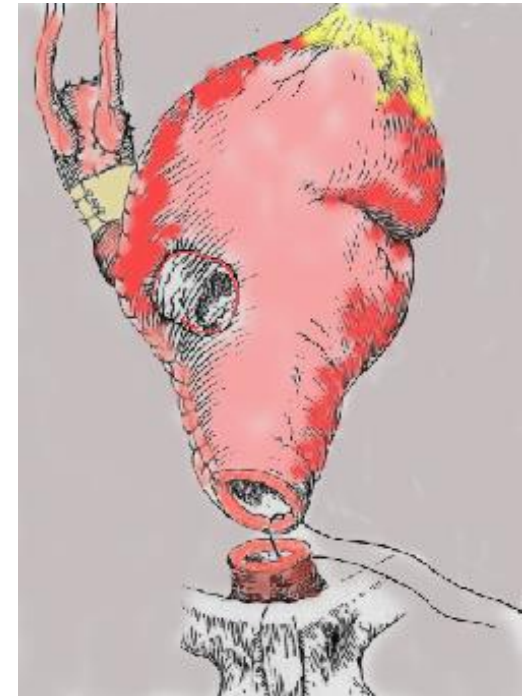
卒後8年目の1人常勤赴任！



- 新設市民病院の立ち上げ
- 病院システムの構築、コメディカルの教育
- 若手泌尿器科医の教育・育成
- 研修医の教育
- 泌尿器科全般にわたる臨床
- 臨床で解決すべき問題のピックアップと臨床研究

# 碧南市民病院時代の研究

- 自排尿型腸管利用新膀胱の研究
  - ・膀胱癌根治的膀胱全摘除後の新尿路変更
  - ・尿道より自排尿可能（QOLの向上）
  - ・術式（Kock法、Mainz法、Hautmann法）
  - ・排尿・蓄尿機能（尿流動態学的検討）（23例）
  - ・上部尿路機能（尿流動態学的検討）（25例）
  - ・排尿の質（QOL）（58例）
- 臨床的意義
  - ・自排尿型新膀胱の標準としての有用性、問題点の指摘、QOL

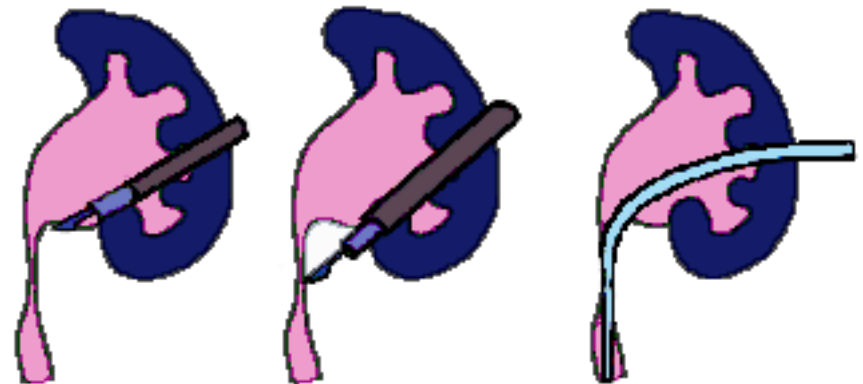


Gotoh M, et al: Urodynamic study of storage and evacuation of urine in patients with a urethral Kock pouch.  
J Urol, 154:1850, 1995

Gotoh M, et al: Quality of micturition in male patients with orthotopic neobladder replacement.  
World J Urol, 18:411, 2000

# 碧南市民病院時代の研究

- 腎盂尿管移行部狭窄における経皮的内視鏡下切開術 (Endopyelotomy)
  - ・ 非侵襲的な新しい治療としての内視鏡下切開術
  - ・ 臨床成績の評価
  - ・ 有効性の尿流動態学的評価 (n=20)
- 臨床的意義
  - ・ 尿流動態学的有効性確認
  - ・ 低侵襲性、QOL向上



- ・ Gotoh M, et al: Urodynamic evaluation of results of endopyelotomy for ureteropelvic junction bstruction. J Urol, 150:1444, 1993

# 碧南市民病院時代の研究

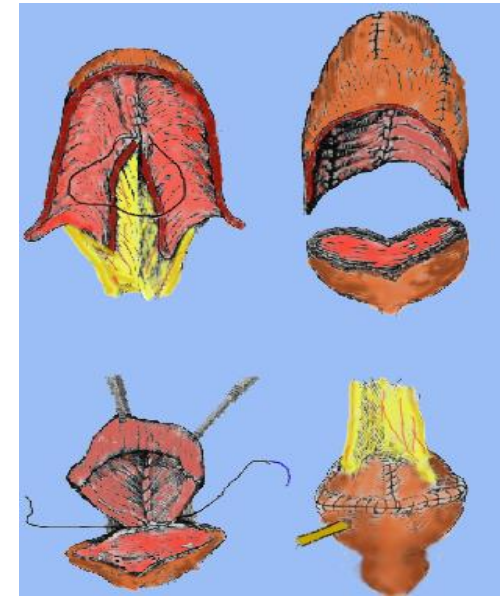
- 根治的前立腺全摘除術後の尿失禁
  - ・術後尿失禁の病因
  - ・尿流動態学的研究（27例）
  - ・外尿道括約筋因子
  - ・膀胱因子（膀胱コンプライアンス低下、膀胱過活動）
- 臨床的意義
  - ・術後尿失禁発生因子の解析と予防に求められる手術手技

後藤百万、他：根治的前立腺摘出後の膀胱尿道機能：尿流動態学的評価. 日神因膀会誌、13:17、1994

# 碧南市民病院時代の研究

- 神経因性膀胱の治療

- ・ 二分脊椎
- ・ 尿路管理
- ・ 薬物治療
- ・ 膀胱尿管逆流手術の膀胱  
コンプライアンスへの影響 (51例)
- ・ 腸管利用膀胱拡大術 (50例)



- 臨床的意義

- ・ 抗コリン薬、清潔間欠導尿による保存的治療の有用性
- ・ 低コンプライアンス膀胱に対する逆流防止手術の悪影響
- ・ 外科治療としての膀胱拡大術の有効性の確認  
(尿失禁改善、腎機能保護)

Gotoh M, et al: Bladder compliance in myelodysplastic children ; Does anti-reflux surgery compromise it ? Urol Int, 45:63, 1991

Kondo A, Gotoh M, et al: Treatment of persistent enuresis; Results of severing a tight filum terminale. Brit J Urol, 62:42, 1988

後藤百万、他：膀胱利尿筋尿道括約筋協調不全の交感神経 $\alpha$ 遮断薬による治療効果。日泌尿会誌、81:1 877, 1991

Saito M, Gotoh M, et al: Bladder dysfunction due to human T-lymphotrophic virus type 1 associated myelopathy. Br J Urol, 68:365, 1991

後藤百万、他：低コンプライアンス膀胱の治療：Cup patch法（Goodwin手術）。泌尿器外科、9:193, 1996



# 碧南市民病院時代の研究

- 前立腺肥大症における尿流動態学的研究
  - ・ Conventional Urodynamic Studyの意義 (380例)
  - ・ Pressure Flow Studyの意義 (74例)
  - ・ 下部尿路閉塞における求心路神経の変化 (C-fiber) (104例)
- 前立腺肥大症に対する低侵襲治療
  - ・ 経尿道的前立腺切開術 (47例)
- 臨床的意義
  - ・ 前立腺肥大症の診断における尿流動態検査の意義を確立
  - ・ 前立腺肥大症における膀胱機能変化への求心性C-fiberの関与
  - ・ 低侵襲治療の開発

Homma Y, Gotoh M, et al: Predictability of conventional tests for the assessment of bladder outlet obstruction in benign prostatic hyperplasia. Int J Urol, 5: 61, 1998

Gotoh M, et al: Positive bladder cooling reflex in patients with bladder outlet obstruction due to benign prostatic hyperplasia. World J Urol, 17; 126, 1999

Gotoh M, et al: Prognostic value of pressure-flow study in surgical treatment of benign prostatic obstruction. World J Urol, 17:274, 1999

Gotoh M, et al: Transurethral incision of the prostate and bladder neck to treat outflow obstruction caused by small benign prostatic hyperplasia. Jpn J Endourol ESWL, 5: 46, 1992

Gotoh M, et al: A randomized comparative study of the bandloop versus the standard loop in transurethral resection of prostate. J Urol, 162: 1645, 1999

Gotoh M, et al: High-energy TURP using a thick loop. Recent Advances in Endourology, pp167, 2000

# 碧南市民病院（10年間）における診療実績

- すべての領域にわたる標準的治療の提供
- 最新医療の積極的取り入れ
- 専門疾患の治療（市民院）

臨床医にとって診療と研究は車の両輪

- 手術実績（執刀） ・ 1,000件
- 尿流動態検査：  
膀胱内圧測定・圧尿流検査 1,503件

名古屋大学帰局（講師）（1998年～）

- 女性尿失禁の治療法開発
- 排尿障害におけるQOLの研究
- 泌尿器科における腹腔鏡手術の開発
- 泌尿器科における診断・治療の標準化
- 臨床におけるEBMの創成
- 高齢者排尿管理



第5代  
大島伸一 教授  
(平成9年～平成16年)

# 排尿ケアの仕事



- 超高齢社会
- 愛知県との共同事業
- 業績にはからず

地道にやれば評価される（こともある）

- ・ 日本老年泌尿器科学会賞「学会賞」2002年
- ・ 泌尿器科紀要「稲田賞」2003年
- ・ 日本泌尿器科学会「医療賞」2013年



# 愛知県における高齢者排泄ケアの実態調査

## 平成11年度愛知県排尿管理実態調査

### 排尿管理・ケアの現状

#### ● 老人施設

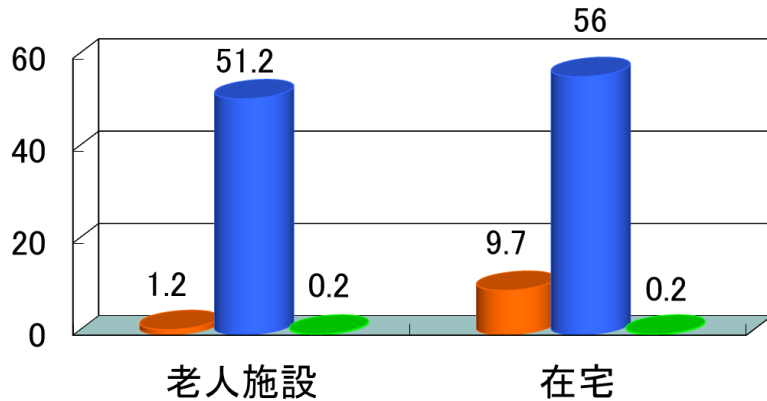
- ・ アンケート調査：160施設 （13,466名）
- ・ 訪問聴き取り調査：21施設

#### ● 訪問看護ステーション（在宅被看護者）

- ・ アンケート調査：64施設 （2,322名）

#### ● 病院（>100床）

- ・ アンケート調査：95病院 （13,317名）



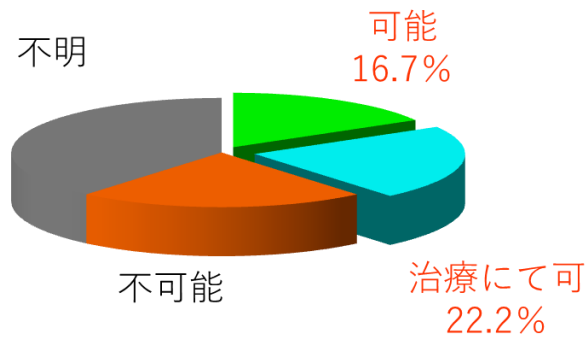
老人施設・在宅の50%以上でおむつ  
在宅の10%でバルーン留置カテーテル

(養護・特養・老健)  
160施設：13,466名

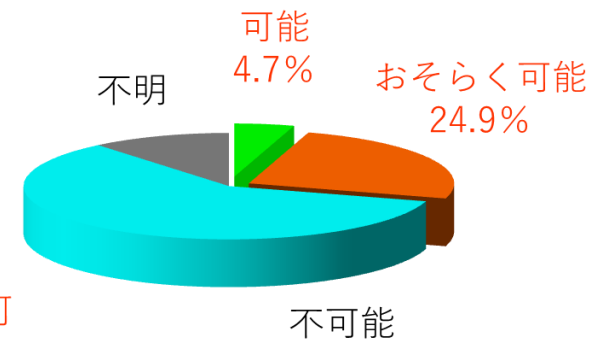
64施設：2,322名

■カテーテル ■おむつ ■間歇導尿

カテーテルはずし



おむつはずし

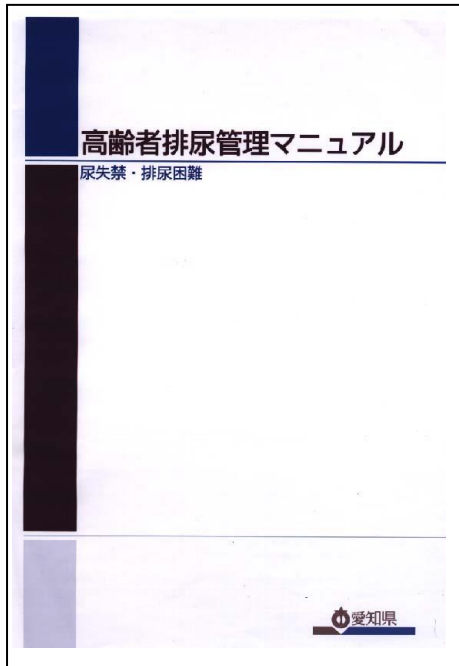


30~40%でカテーテル・おむつはずしが可能

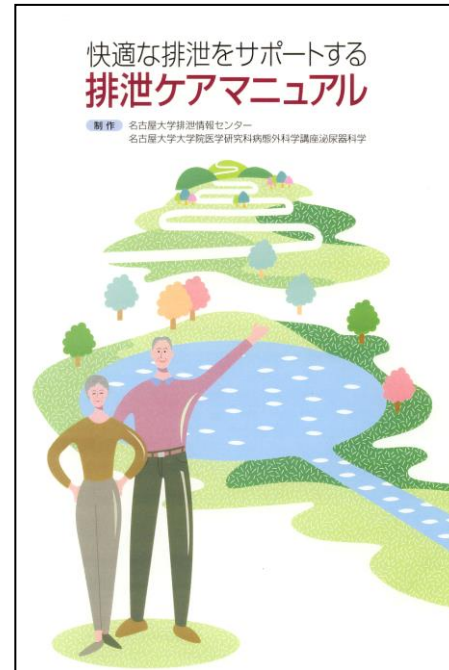
# 排尿ケアの現状と問題点

- 安易なおむつ使用や尿道カテーテル留置→治療の機会喪失
- 介護職・医療職・専門医の尿失禁に対する意識・知識は低い
- 看護・介護者：一般医：泌尿器科専門医：行政の連携不良
- 排尿管理に関する指針の欠如
- マンパワーの不足
- 排尿管理についての不十分な教育システム
- 専門医数の不足
- 排尿管理を専門とするコメディカル職種不在

# マニュアルの作成



平成13年



平成14年

厚生科学研究補助金：長寿科学総合研究事業、高齢者排尿障害に対する患者・介護者・看護師向けの排泄ケアガイドライン作成---：平成16年度総括・分担研究報告書



# 認定NPO愛知排泄ケア研究会の創設（平成14年）



# 名古屋大学排泄情報センターの創設（平成15年）



# 排泄専門コメディカルの養成（平成14年）

「排泄機能指導士」の要請（H14～H30で320名）  
→排尿自立指導料算定の資格として認定



# 地域ネットワークシステムの構築



# 2006年から教授拝命

教授選考時のプレゼンテーション

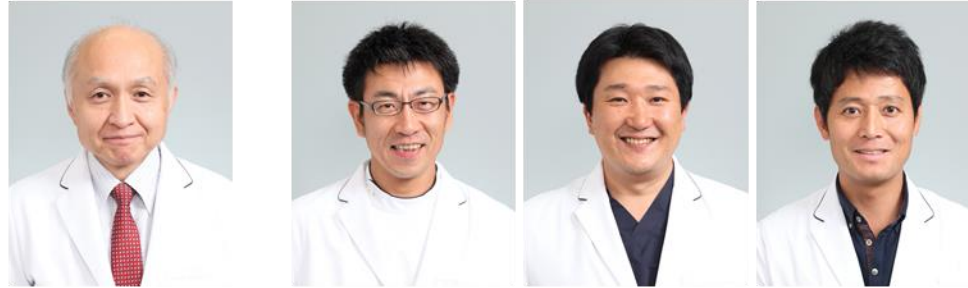
継承と発展、そして創造へ

Succession, Evolution and Creation

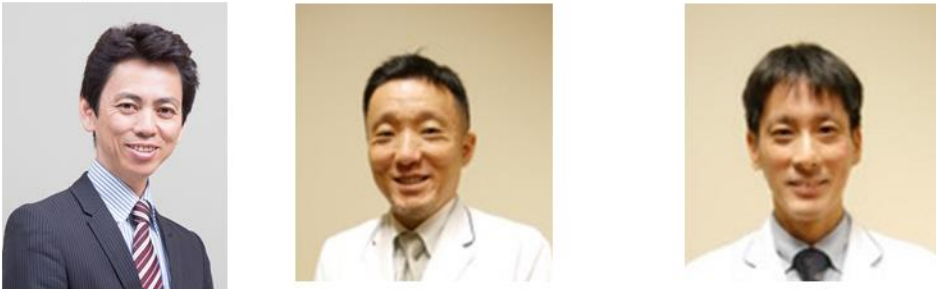
- 内視鏡手術（エンドウロロジー）
- 下部尿路機能障害
- 泌尿器腫瘍学（オンコロジー）
- 腎移植
- 再生医療

# 腎移植

泌尿器科



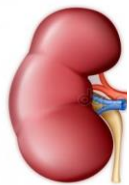
腎臓内科



レシピエント  
コーディネーター

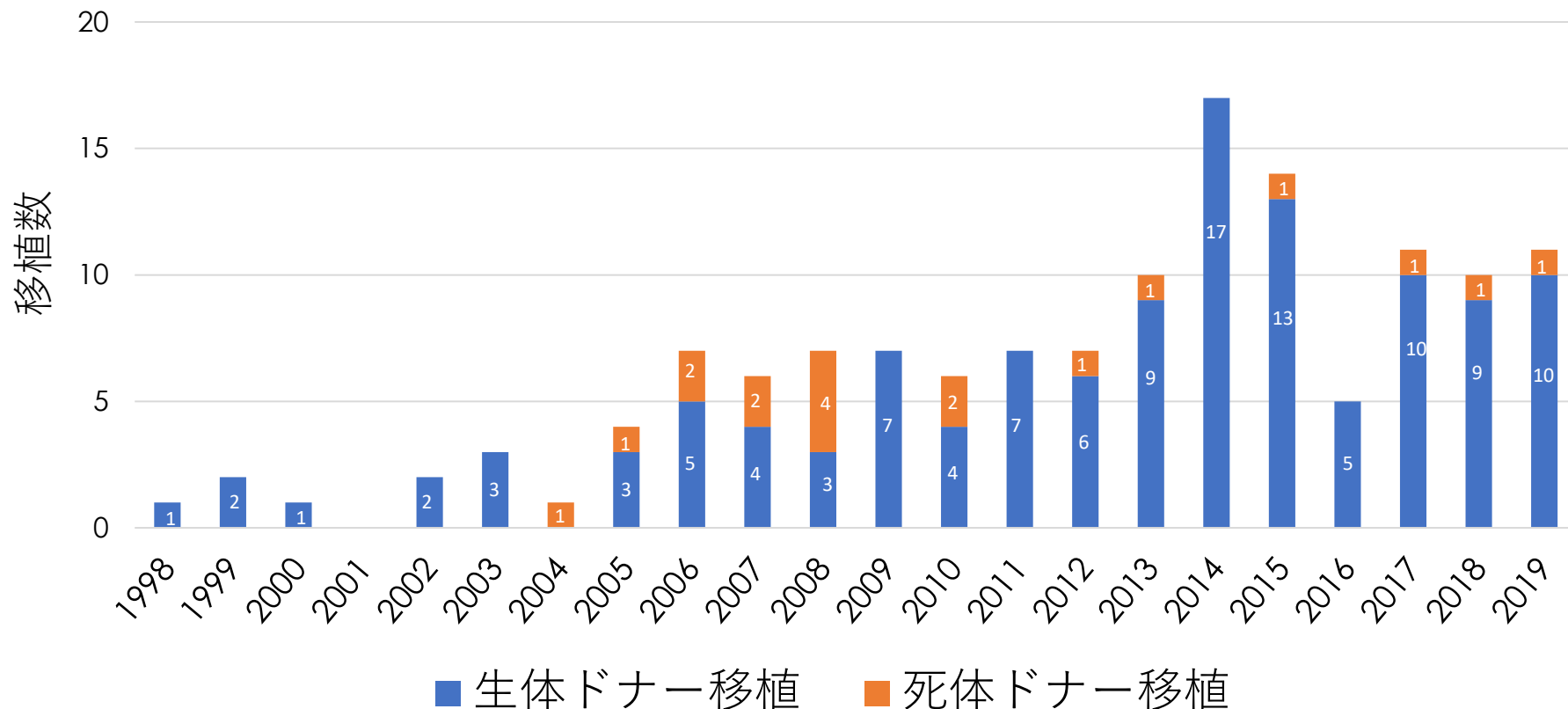


移植連携室



# 腎臓移植

139 例 (1998 - 2019/10月)



名大への帰局

教授就任

# Oncology

- 前立腺癌
- 腎癌
- 尿路上皮癌
- 精巣癌
- 陰茎癌
- 希少癌

最多の関連病院  
最大の症例数

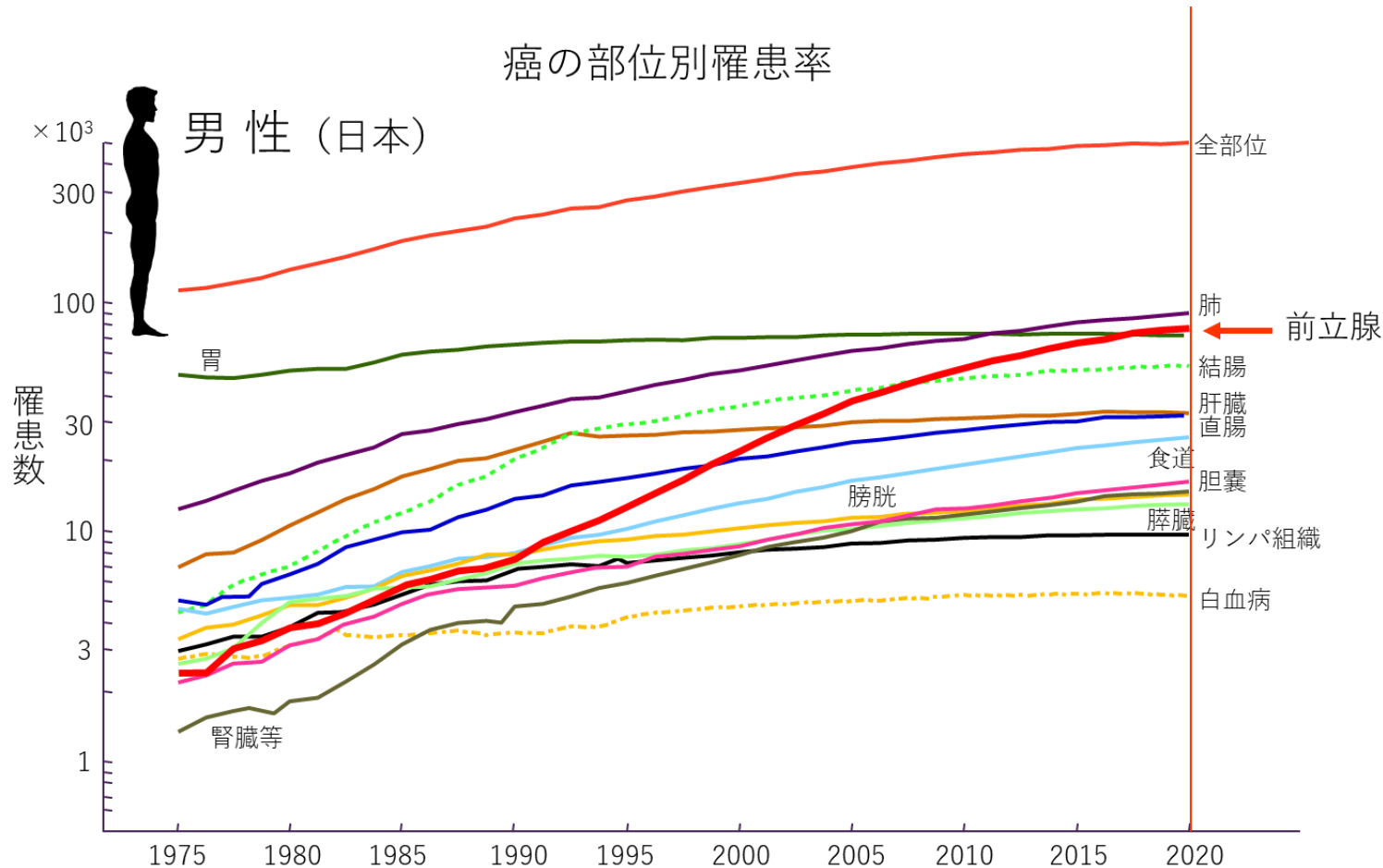


データベース整備から開始



# 前立腺癌

## 男性の癌罹患者数第1位



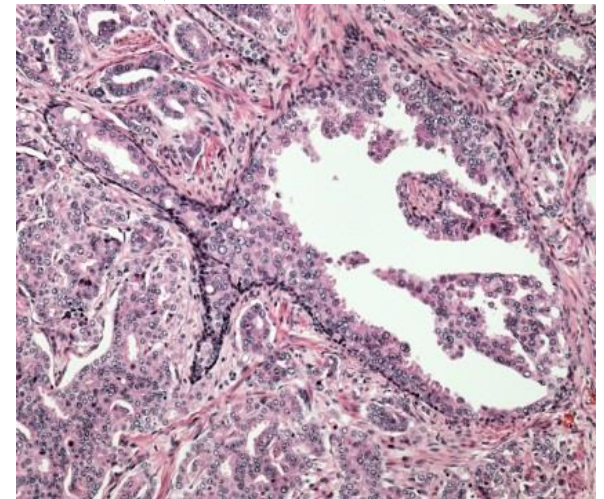
# 前立腺癌の予後因子

- 新Gleason score (ISUP 2016)  
(International Society of Urological Pathology)  
→ 臨床的予後予測能力が不十分



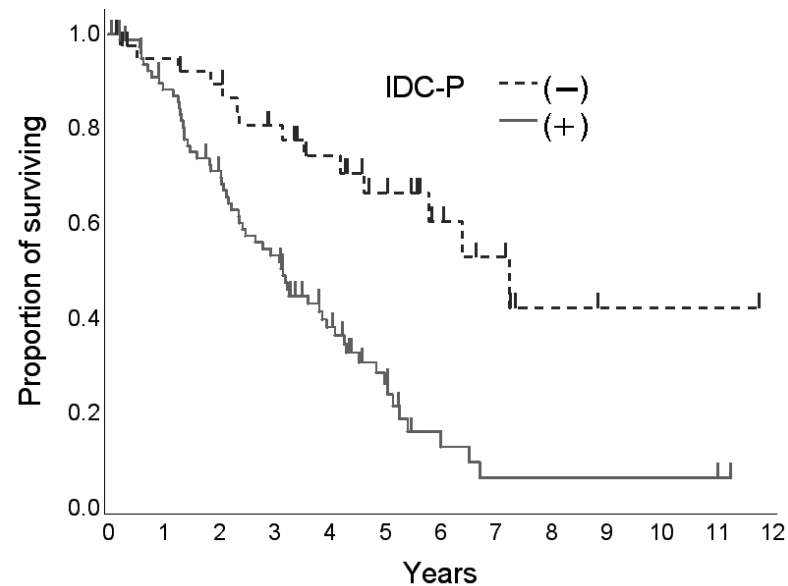
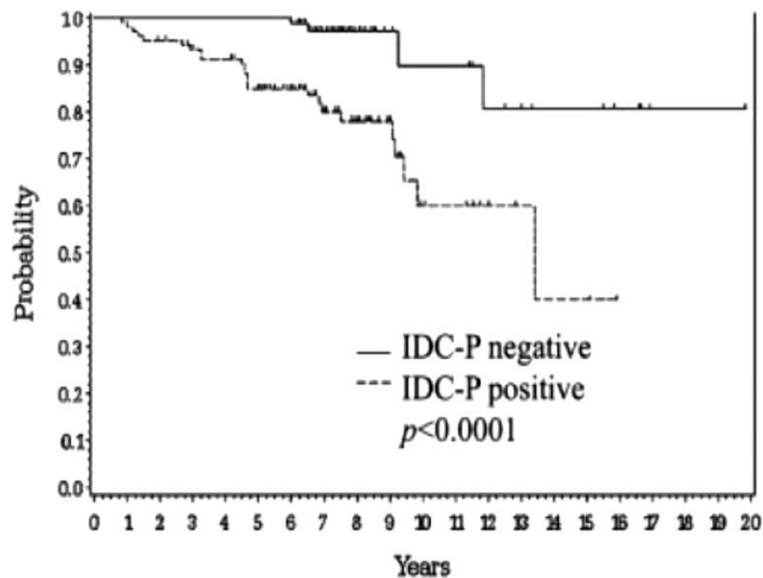
愛知医科大学病理診断部  
都築豊徳 教授

- 前立腺組織内に癌細胞が逆流する現象である  
Intraductal carcinoma of the prostate (IDC-P)  
→ 臨床予後予測因子としての検討



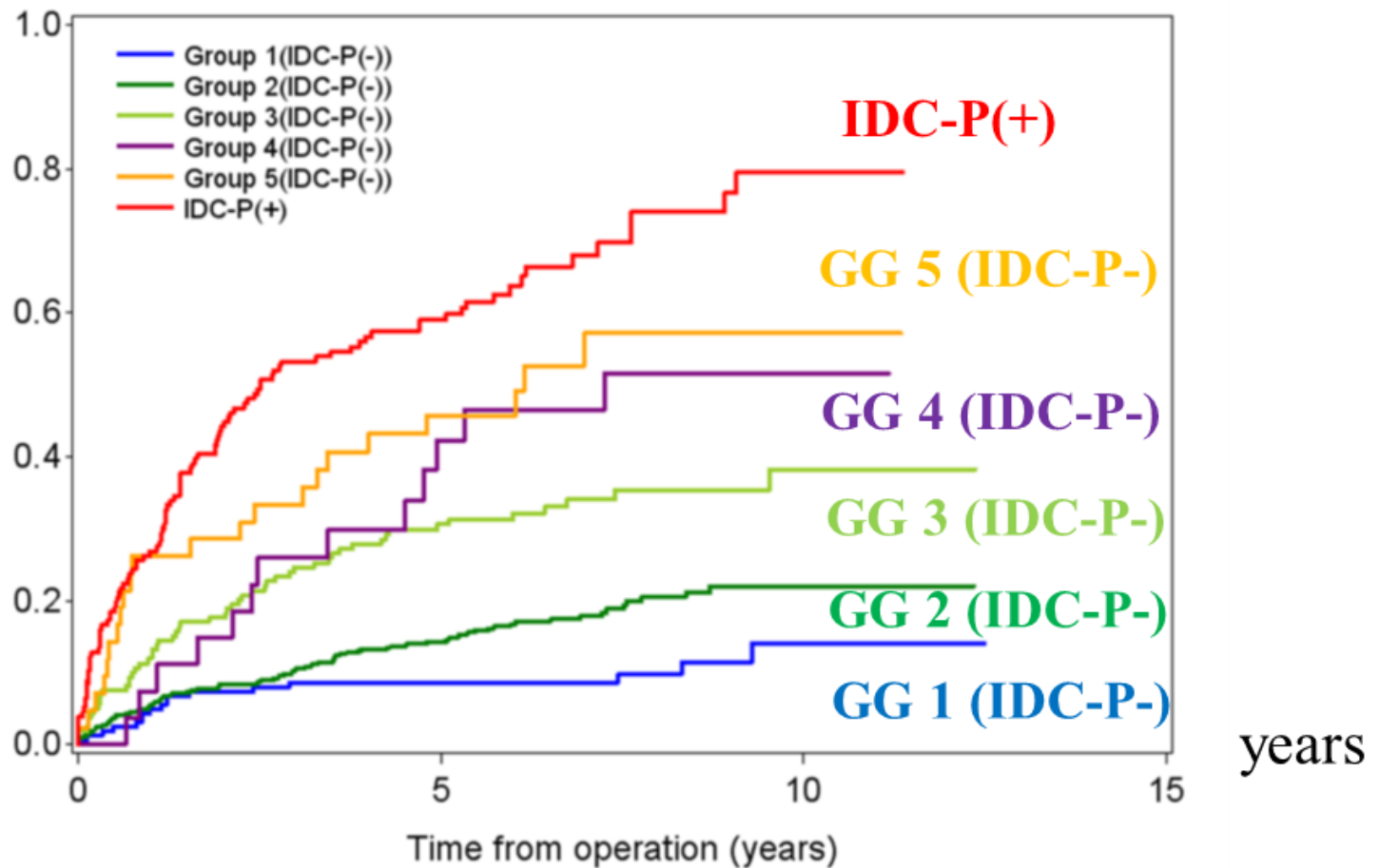
## 高リスク前立腺全摘出術後患者 におけるIDC-Pの有無と予後

## 転移性ホルモン未治療前立腺癌患者 (mHSPC)のIDC-Pの有無と予後



全生存率

# 前立腺全摘出術後患者における IDC-Pの有無と予後との関係 (n=1,020)

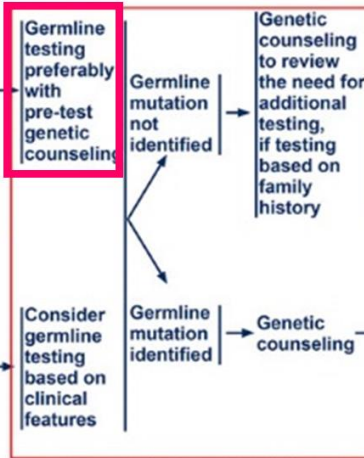


INITIAL PROSTATE CANCER DIAGNOSIS

- Perform DRE to confirm clinical stage
- Perform and/or collect PSAs and calculate PSA density and PSADT
- Obtain and review diagnostic prostate biopsies
- Estimate life expectancy (See Principles of Life Expectancy Estimation (PROS-A))
- Inquire about known high-risk germline mutations
- Obtain family history

Family history of high risk germline mutations (eg, BRCA 1/2, Lynch mutation) or Family history is suspicious or Presence of intraductal carcinoma on biopsy

Family history is unknown or not significant and No intraductal carcinoma on biopsy



PROS-1

© 2019 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. These guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go online to NCCN.org.

2016年版

Clinical Practice Guideline for Prostate Cancer

# 前立腺癌

## 診療ガイドライン

日本泌尿器科学会 編

メテカルピュ社

Kimura K, Sassa N, et al. Prostate. 2014 May;74(6):680-7.  
 Kato M, Sassa N, et al. Mod Pathol. 2016 ; 29 : 166-73  
 Yamamoto A, Sassa N, et al. Int J Clin Oncol. 2018 Jun;23(3):584-590.  
 Kato M, Sassa N, et al. Prostate. 2019 Jul;79(10):1065-1070  
 Kato M, Sassa N, et al. Mod Pathol. 2019 Jan;32(1):122-127.  
 Kato M, Sassa N, et al. Prostate. 2018 Jan;78(1):11-16.

# 腎 癌

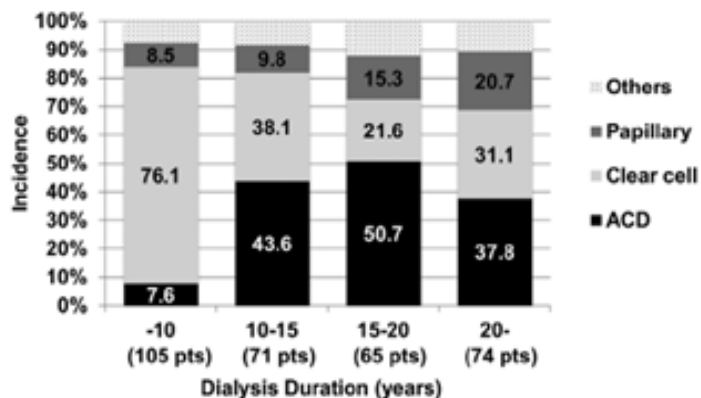
- 非転移性腎癌
  - 外科的治療（開創手術→腹腔鏡→ロボット）
- 転移性・進行性腎癌のパラダイムシフト
  - 分子標的治療薬
    - 免疫チェックポイント阻害薬

クリニカルクエスチョン

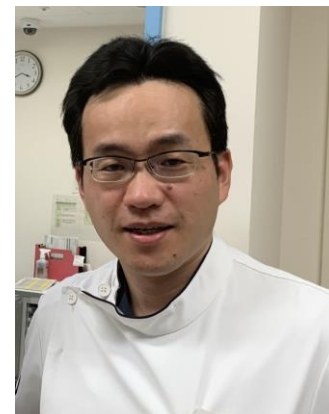
結果

透析患者に合併する腎癌は予後良いのか

透析年数によって予後がよい組織タイプの発生



Sassa N, et al. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 1677  
Sassa N, et al. Pathology International 2018; 68: 543



クリニカルクエスチョン

結果

分子標的剤は腎癌のどの部位に効果的か

病理学的な効果発現部位を特定

Tsuzuki T, Sassa N, et al. Histopathology 2014, 64, 484-493.  
Araki H, Sassa N, et al Am J Clin Pathol. 2015 Apr;143(4):492-9.  
Fukatsu A, Sassa N, et al. Am J Clin Pathol. 2013 Oct;140(4):500-5.  
Sassa N, et al. Jpn J Clin Oncol 2014;44(4)370-373  
Nishikimi T, Sassa N, et al. Pathol Int. 2011 Mar;61(3):116-21.



# 尿路上皮癌

- 限局・非転移尿路上皮癌
  - 外科的治療（開創手術→腹腔鏡→ロボット）
- 転移性・進行性尿路上皮癌
  - 抗がん剤治療
    - 免疫チェックポイント阻害薬



## 2020年3月より愛知医科大学 泌尿器科主任教授に

腎盂癌は予後が良いの  
か、TNM分類は正しいのか

腎盂癌の新しいTN  
分類を推奨



Sassa N, et al. Histopathology 2012, 61, 620-628

Park J, et al. J Urol. 2014 Oct;192(4):1064-71

Inamoto T, Sassa N, et al. Curr Urol. 2019 Jul;12(4):201-209

クリニカルクエスチョン

結果

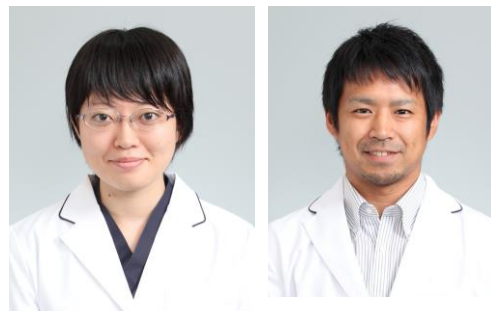
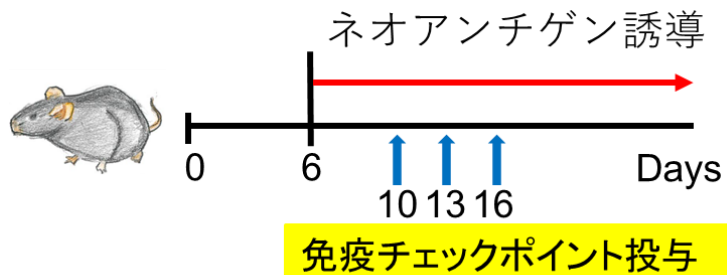
尿路上皮癌の適切な診断は  
可能か

FISH法を利用した診  
断方法を確立

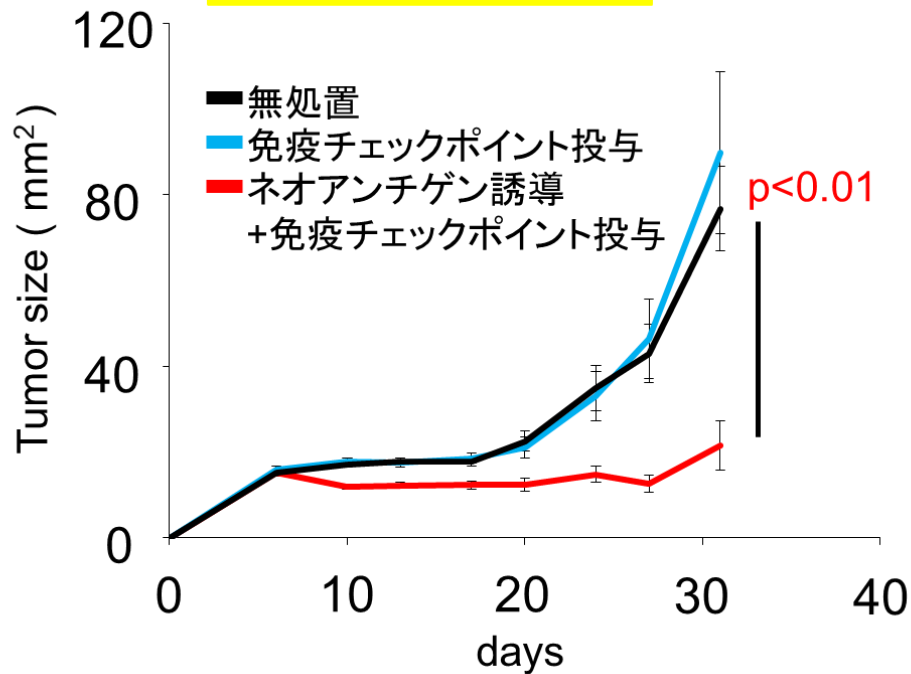
Sassa N, et al. Am J Clin Pathol May 2019;151:469-478

Sassa N et al. in submission 2019

# 泌尿器科癌における 腫瘍免疫基礎研究に向けて



分子細胞免疫学・西川博嘉 教授



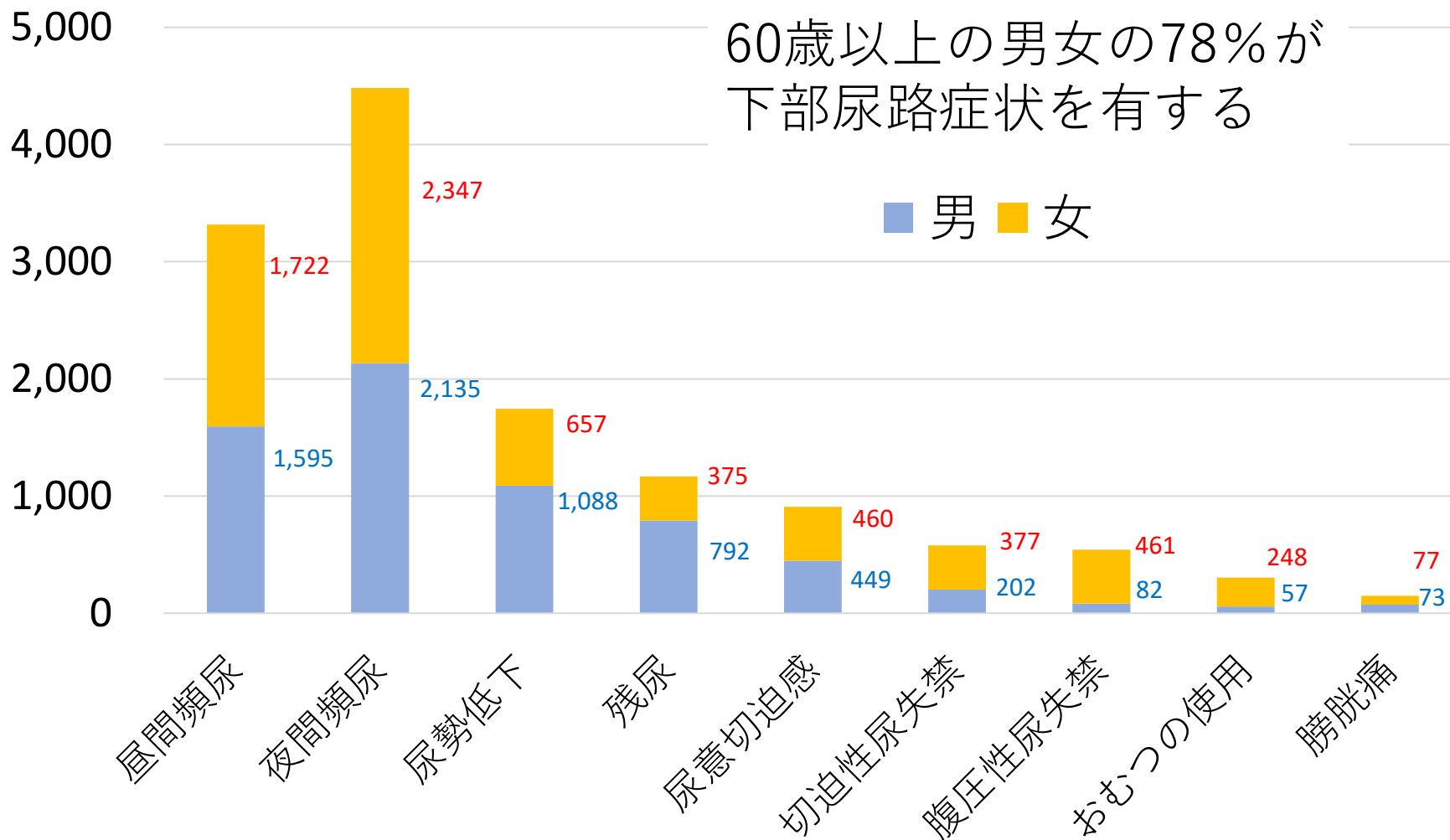
# 下部尿路機能障害

# 排尿症状のある人の推定数

万人

60歳以上の男女の78%が  
下部尿路症状を有する

■ 男 ■ 女



# 男性下部尿路症状・ 前立腺肥大症 診療ガイドライン

編集 ■ 日本泌尿器科学会



RichHill Medical

日本泌尿器科学会 推薦 / 日本女性骨盤底医学会 推薦

# 女性下部尿路症状 診療ガイドライン

編集  
日本排尿機能学会  
女性下部尿路症状診療ガイドライン作成委員会



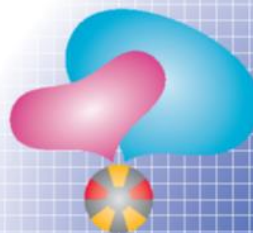
RichHill Medical

過活動膀胱診療ガイドライン 第2版

日本泌尿器科学会 / 日本排尿機能学会 公認

# 過活動膀胱 診療ガイドライン [第2版]

編集 ■ 日本排尿機能学会  
過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会



RichHill Medical

# 二分脊椎に伴う 下部尿路機能障害の 診療ガイドライン [2017年版]

編集 ■ 日本排尿機能学会 / 日本泌尿器科学会  
協力 ■ 日本小児泌尿器科学会 / 日本脊髄障害医学会



RichHill Medical

日本泌尿器科学会 推薦

# 夜間頻尿 診療ガイドライン

編集 ■ 日本排尿機能学会  
夜間頻尿診療ガイドライン作成委員会



Blackwell  
Publishing

# 脊髄損傷における 下部尿路機能障害の 診療ガイドライン

2019年版

編集 ■ 日本排尿機能学会 / 日本脊髄障害医学会 / 日本泌尿器科学会  
脊髄損傷における下部尿路機能障害の診療ガイドライン作成委員会

Clinical Guidelines for Lower Urinary Tract Dysfunction in  
Patients with Spinal Cord Injury  
3rd Edition 2019



中外医学社

# パーキンソン病における 下部尿路機能障害診療 ガイドライン

編集 ■ 日本排尿機能学会  
パーキンソン病における下部尿路機能障害診療ガイドライン作成委員会

Clinical guideline for the treatment of  
lower urinary tract dysfunction in Parkinson's disease  
The Japanese Continence Society(UCS)



中外医学社

# 間質性膀胱炎・ 膀胱痛症候群 診療ガイドライン

編集 ■ 日本間質性膀胱炎研究会 / 日本泌尿器科学会



RichHill Medical

# 排尿障害に対する基礎研究

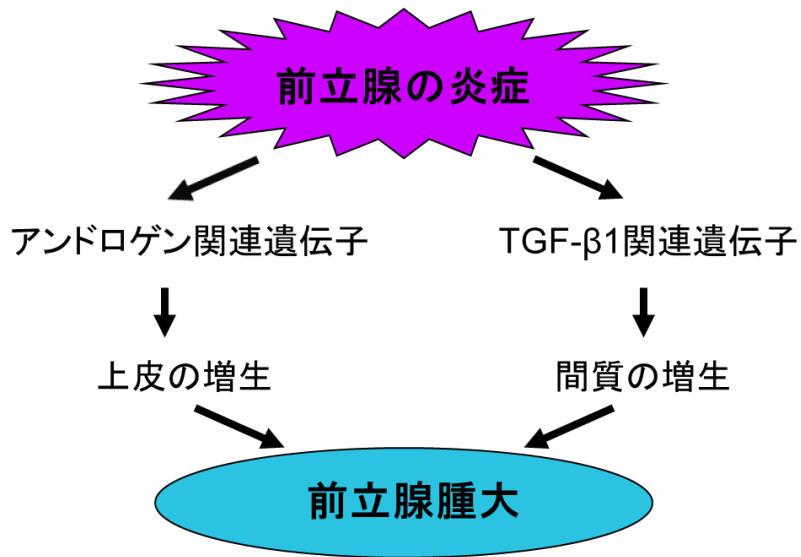
モデル動物を用いた病態解明・  
新規治療開発研究



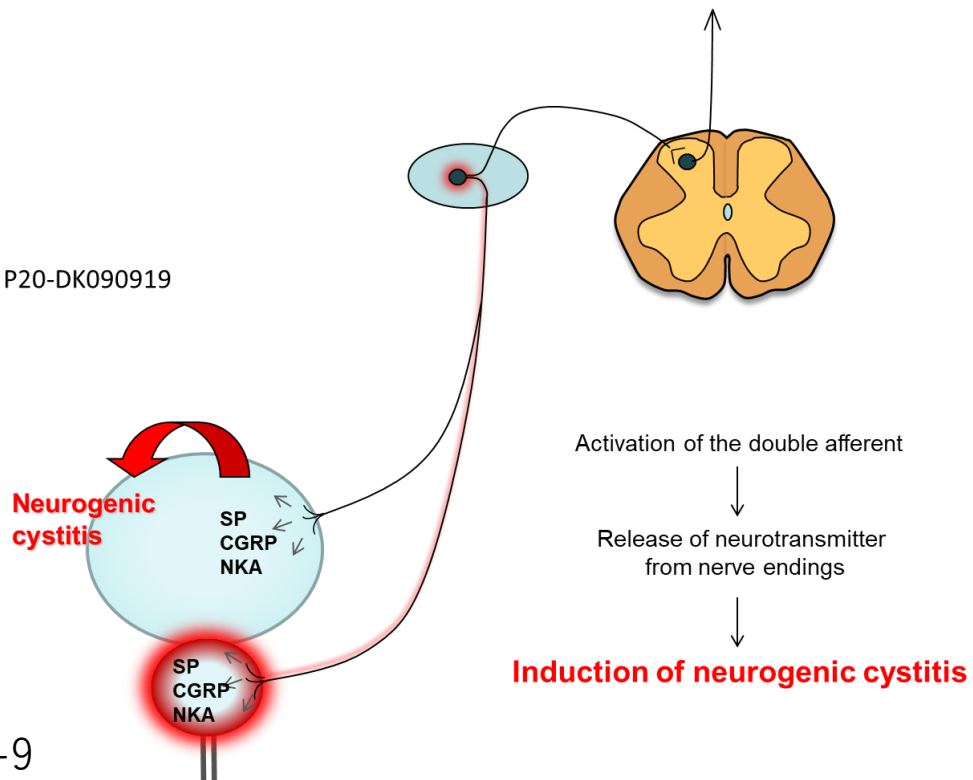
- 下部尿路閉塞ラット
- 過活動膀胱モデルラット
- 脊髄損傷モデルマウス
- 結腸炎モデルラット
- 間質性膀胱炎モデルラット
- 前立腺炎モデルラット
- 低活動膀胱モデルラット
- 腹圧性尿失禁モデルラット



# 下部尿路機能障害の病態解明

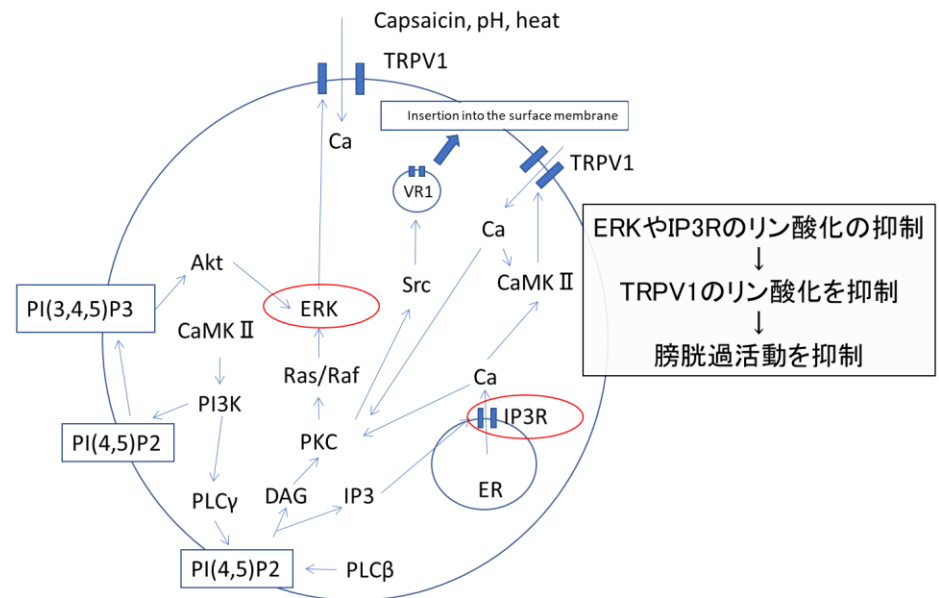
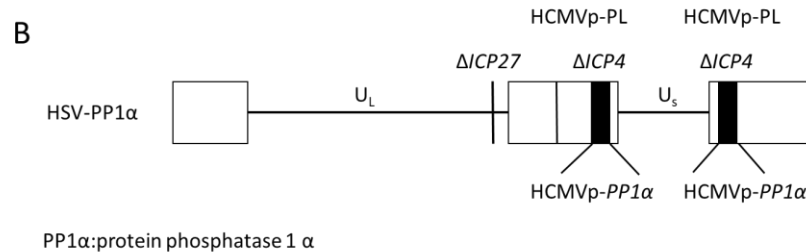


Source of Funding: NIH P20-DK090919



# 下部尿路機能障害の新規治療開発研究

単純ヘルペスウイルスベクターを用いたPP (Protein phosphatase) 1α 遺伝子治療 (膀胱炎モデルラット)

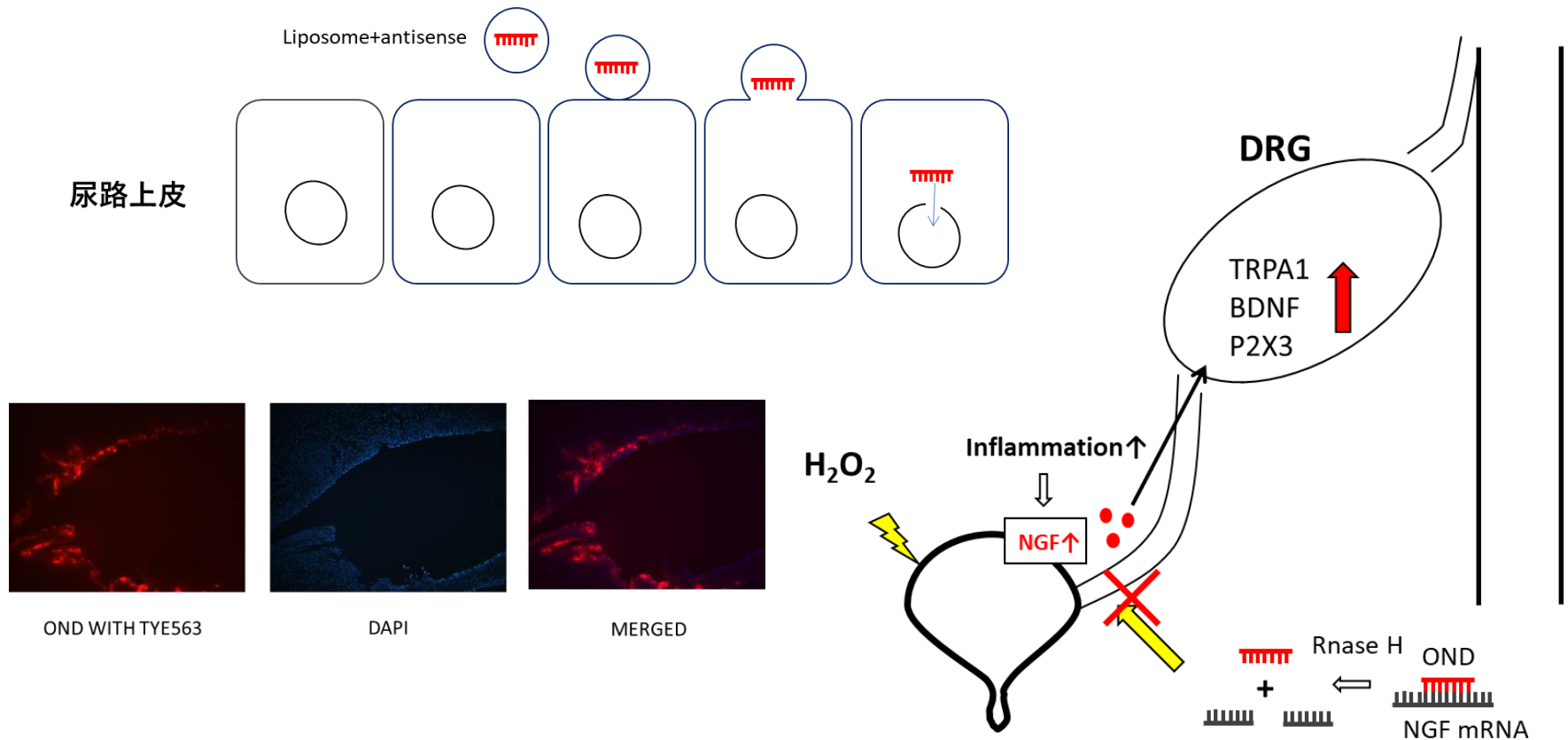




# 下部尿路機能障害の新規治療開発研究

## 膀胱過活動に対するNGF antisenseによる遺伝子治療

(膀胱炎モデルラット)



# 排尿障害に対する臨床研究

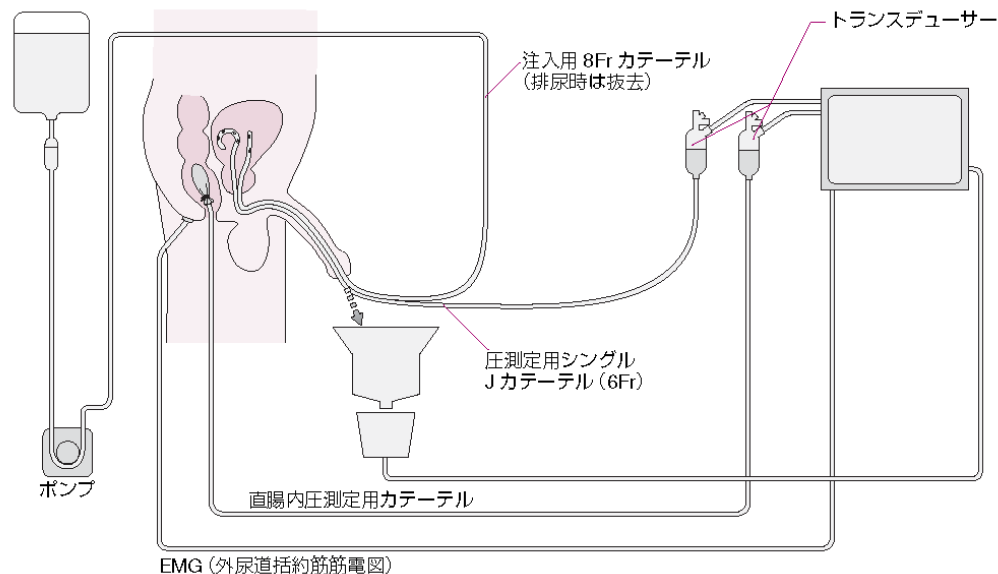
前立腺肥大症・過活動膀胱・低活動膀胱

他覚的下部尿路機能検査による世界をリードする臨床研究



2000年～2019年

- 15の前向き臨床研究
- 5のRCT
- 登録患者数：2,537名



# 名大病院・関連病院による 多施設臨床研究実施体制の確立

## 多施設臨床研究重要性の理解と モチベーションの啓発



# 再生治療

Translational Research

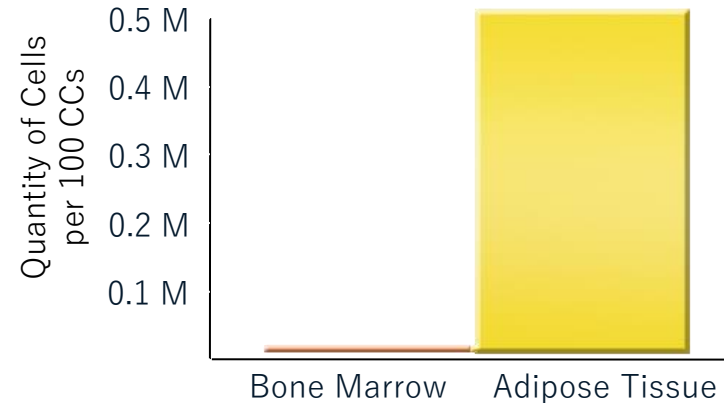
下部尿路機能障害への応用



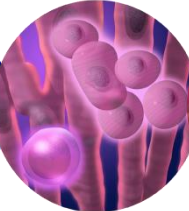
# 脂肪組織由来幹細胞 (ASCs)

歴然とした細胞数の差

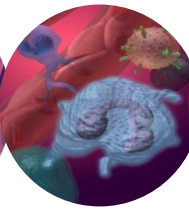
多量の脂肪組織を  
安全に採取可能



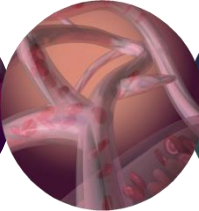
Wound remodeling



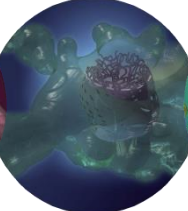
Differentiation



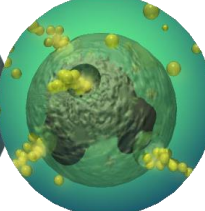
Immune-modulation



Angiogenesis



Prevention cell death

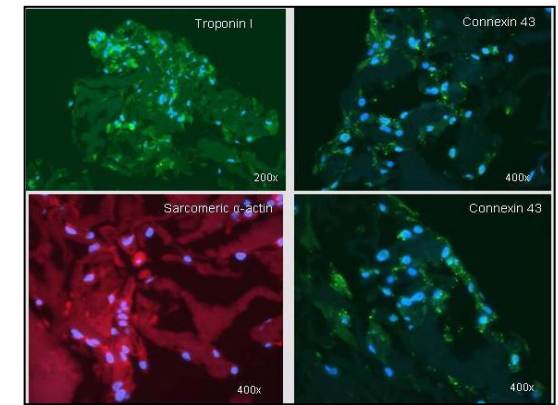
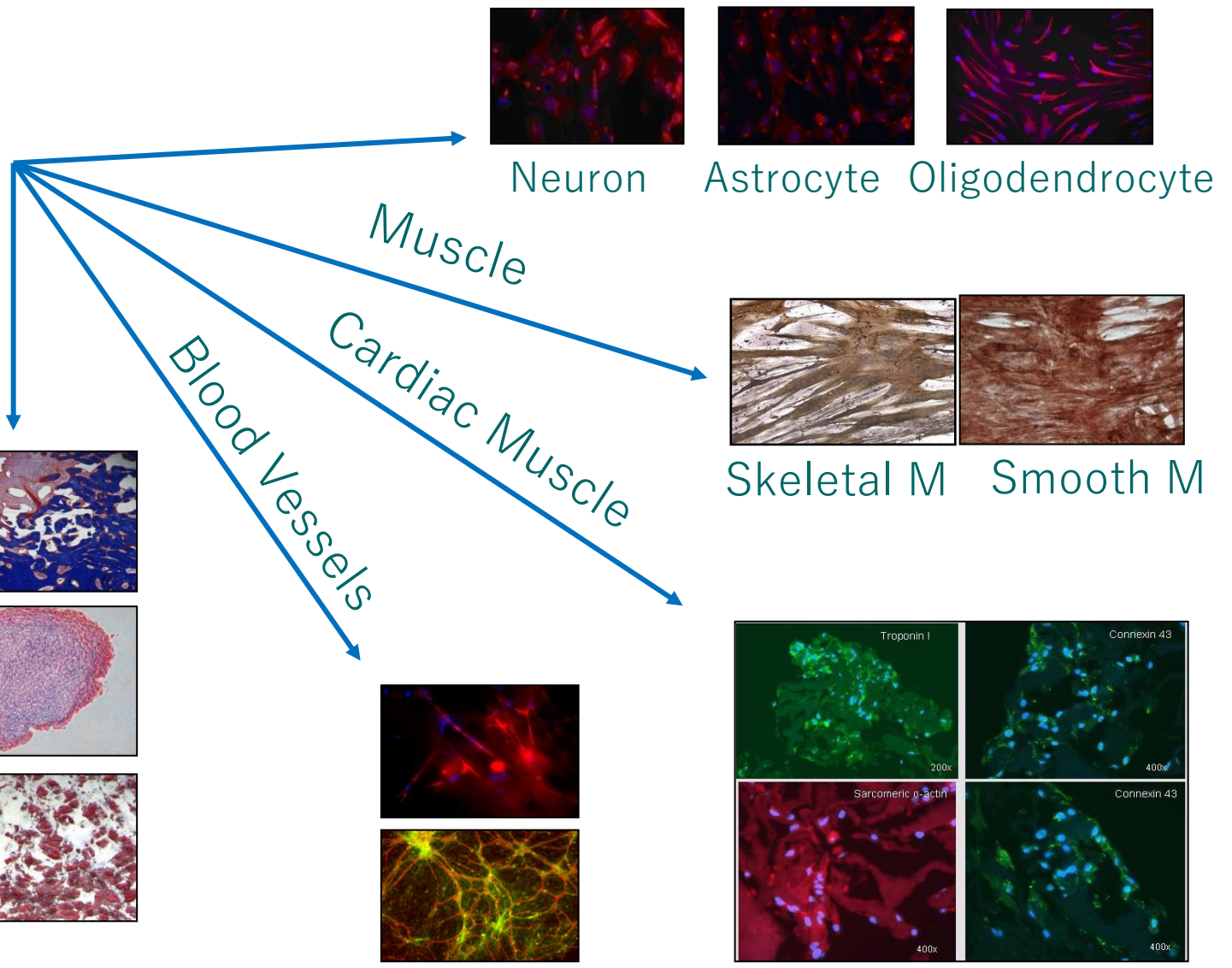


Paracrine signaling

多能性幹細胞としてのポテンシャル

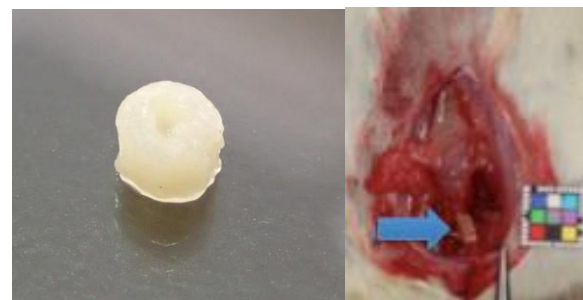
# Adipose-derived Stem Cells

ASCs



# 下部尿路をターゲットとした 脂肪由来幹細胞治療開発

- 1) 細胞再生
  - ・ 腹圧性尿失禁：傍尿道周囲注入
  - ・ 間質性膀胱炎：MN付加膀胱内注入
  - ・ 低活動膀胱（膀胱収縮障害）：膀胱内注入
- 2) 組織再生
  - ・ 瘻孔：マンノース（MN）付加細胞シート
- 3) 臓器再生
  - ・ 尿道疾患：3Dプリンターによる尿道再生・移植



# 腹圧性尿失禁治療の需要

## 尿道括約筋不全

- 男性腹圧性尿失禁 約82万人

病態：内因性括約筋不全

病因：前立腺手術（前立腺癌・前立腺肥大症）

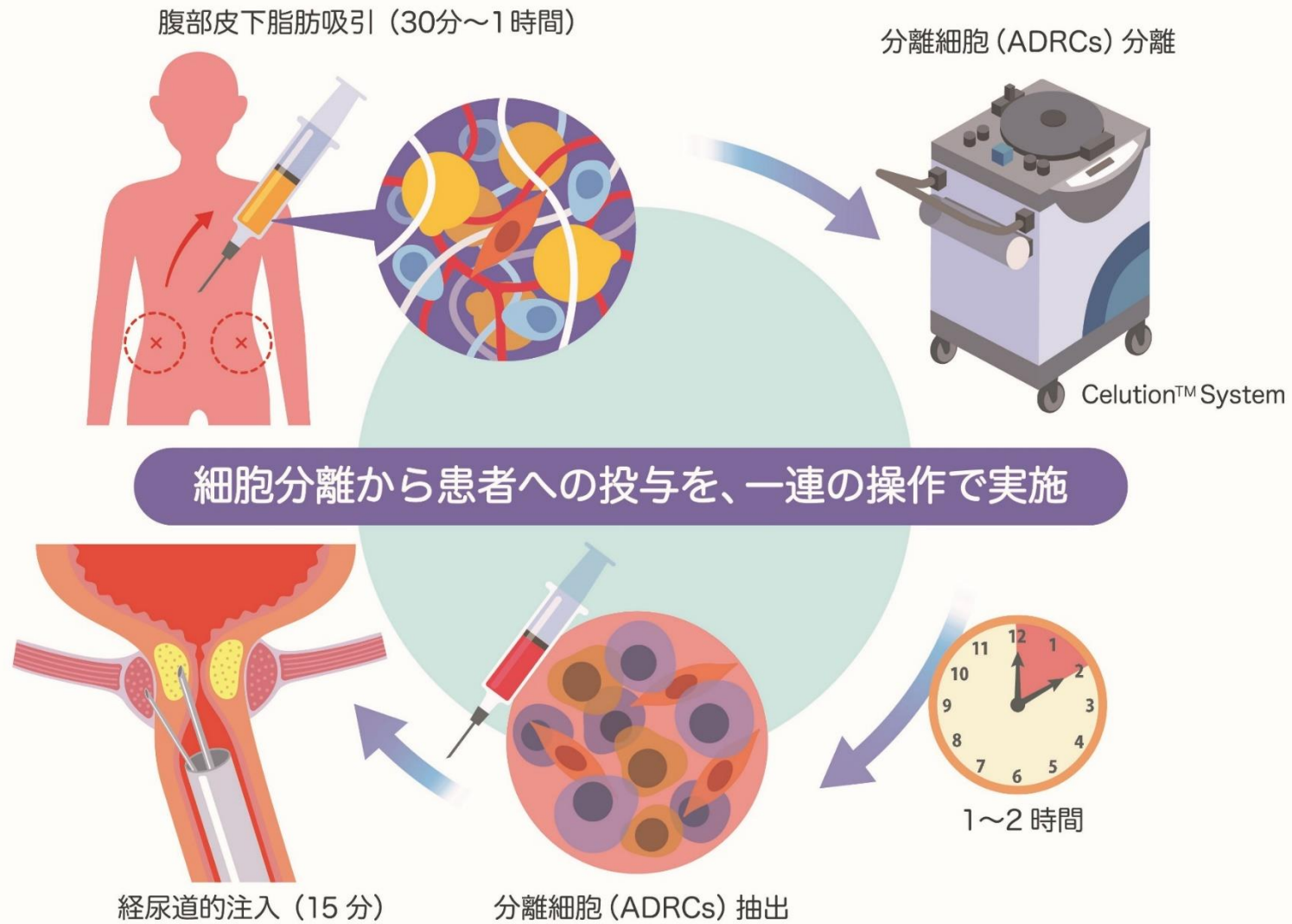
- 女性腹圧性尿失禁 約461万人

病態：尿道過可動・内因性括約筋不全

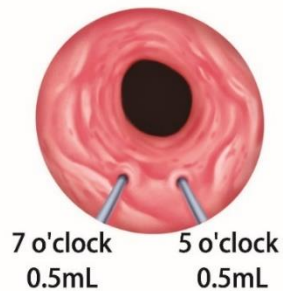
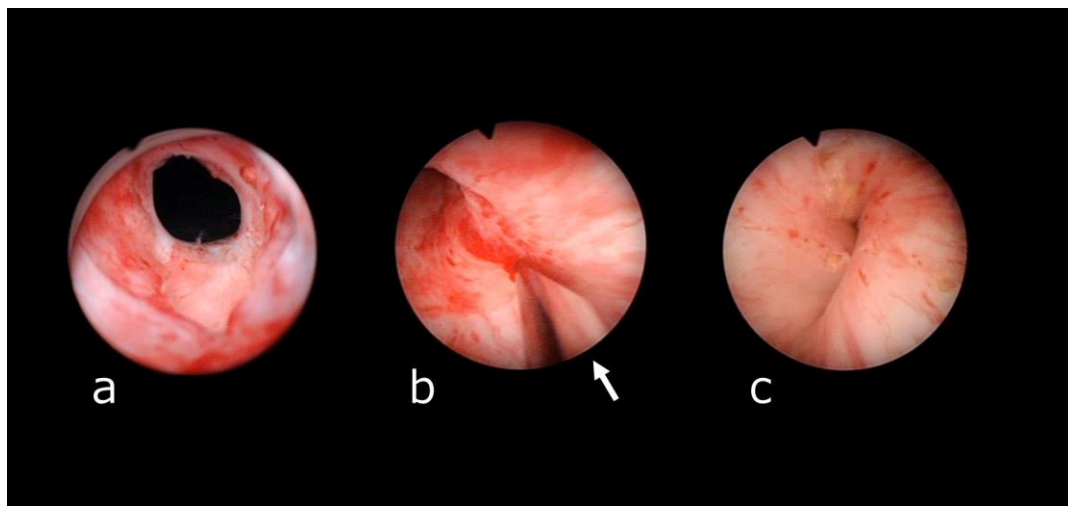
病因：妊娠・出産・閉経・婦人科手術・加齢



# 非培養自己脂肪由来再生細胞の傍尿道注入 による腹圧性尿失禁治療



# 經尿道的傍尿道注入



7 o'clock 0.5mL  
5 o'clock 0.5mL



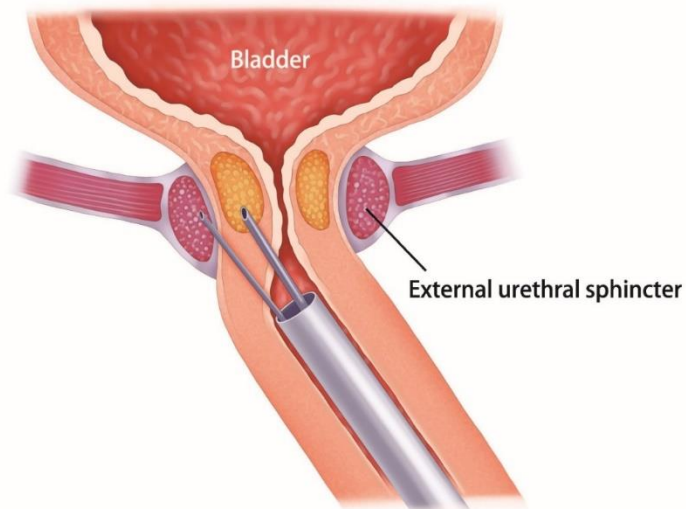
ADRCs 1mL



8 o'clock 10mL  
4 o'clock 10mL



ADRCs 4mL  
Autologous adipose tissue 16mL



# ヒトにおける先行臨床研究 (First-in-human)

- 名古屋大学医学部倫理委員会承認
- 厚労省審議会承認 (2011年3月7日)  
(ヒト幹臨床研究審査委員会)
- 特定認定再生医療等委員会 (2015年11月)



前立腺摘除術後の男性腹圧性尿失禁  
および女性腹圧性尿失禁に対する臨床研究  
男性：16例・女性4例、計20例

# 臨床研究から医師主導治験へ

## 厚生労働省事前相談

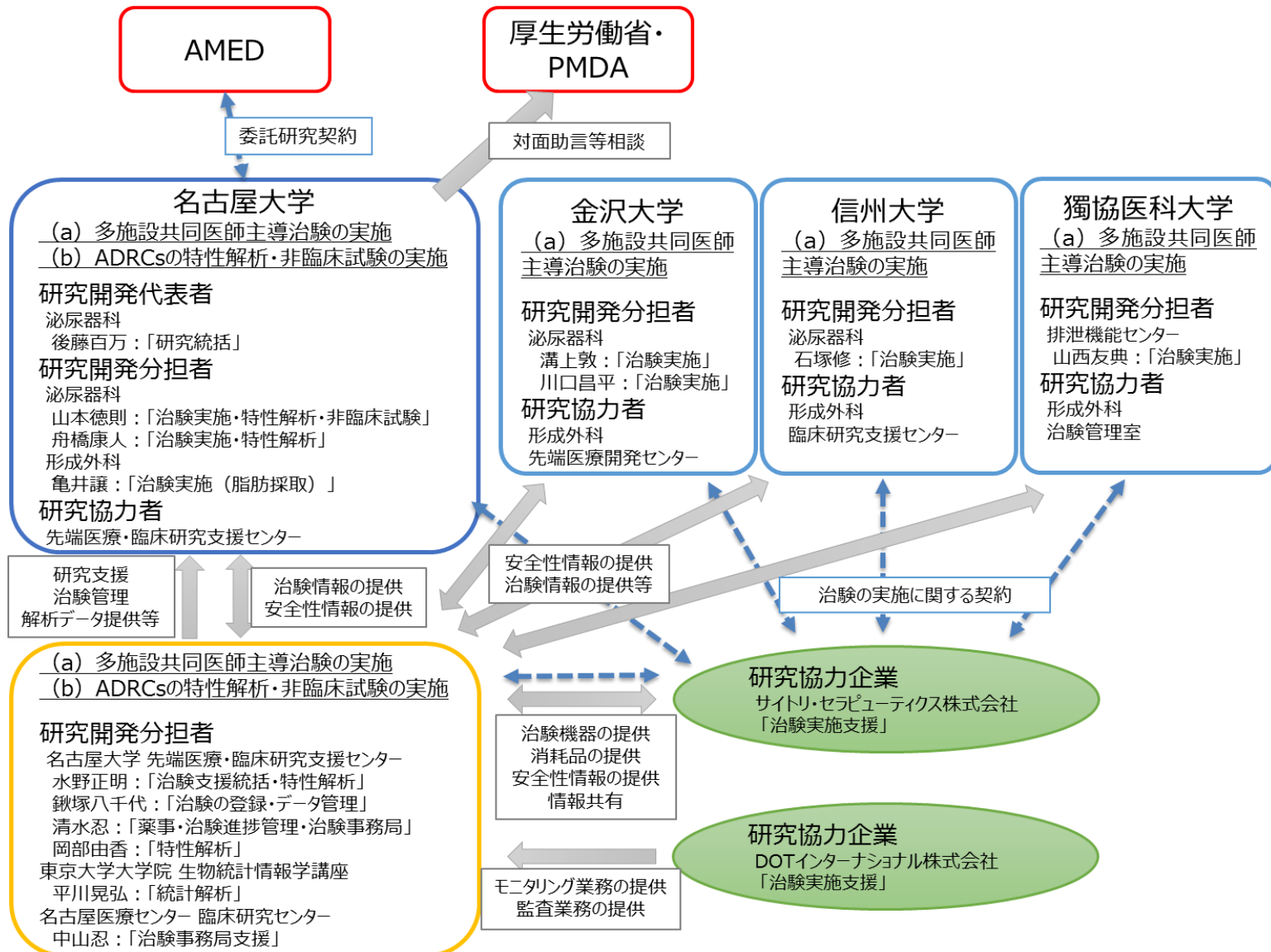
- 平成25年4月9日：医政局研究開発振興課担当官
- 平成25年6月7日：医政局研究開発振興課及び医薬食品局審査管理担当官

→腹圧性尿失禁における先進医療Bとしての臨床試験実施について相談したところ、本細胞分離装置（Celution<sup>®</sup>800/CRS：Cytori Therapeutics, Inc.）について、製造販売承認を取得するためには、**治験を実施することが必要**であるとの指導

## 医師主導型治験実施について

- 平成25年11月12日：PMDA薬事戦略相談（事前面談）
- 平成26年3月25日：PMDA薬事戦略相談（事前面談）
- 平成26年5月21日：PMDA薬事戦略相談（事前面談）
- 平成26年7月10日：PMDA薬事戦略相談（非臨床・対面助言）  
→**医師主導型治験実施を了承**
- 平成26年11月25日：PMDA薬事戦略相談（治験相談・対面助言）
- 平成27年4月：治験届け
- 平成27年9月：治験開始

# 研究実施体制



# 研究プロトコール

多施設共同非盲検非対照試験

## 対象患者（組み入れ基準）

術後1年以上継続する腹圧性尿失禁に罹患している男性患者

- ① 限局性前立腺癌に対して根治的前立腺全摘除術後
- ② 前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺切除

## 主要評価項目

尿失禁量の減少率50%以上の患者（レスポンドー）の割合

## 結果

平成30年3月 45例登録終了 → 平成31年3月 データ固定



主要評価項目の条件をクリアー

# 非臨床研究（薬理）の概要

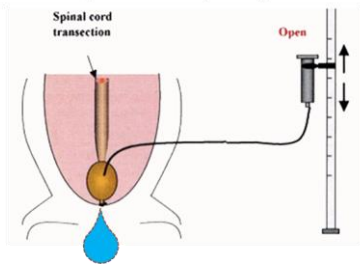
- 脂肪由来間質血管細胞群（SVF）のラット傍尿道注入  
→尿漏出圧増大  
→注入細胞の平滑筋への分化

Periurethral injection (2 groups)

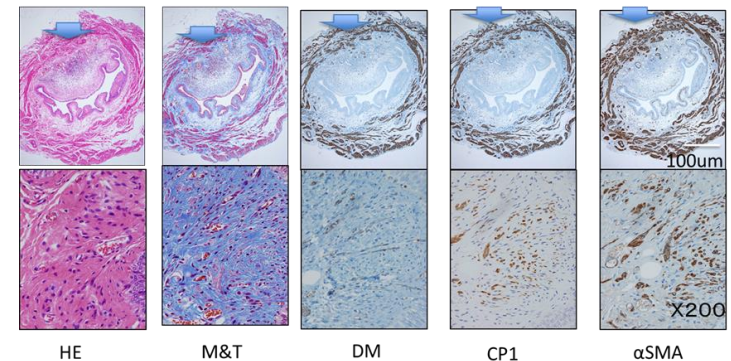
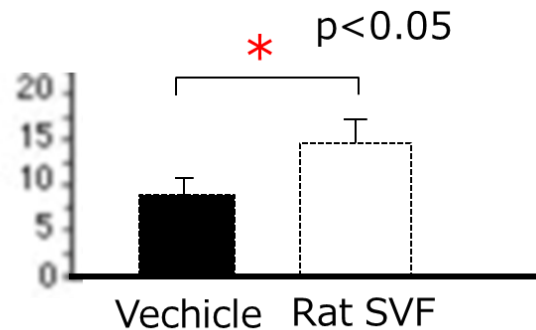
(1) Vehicle (Control) (20  $\mu$  L DMEM) (n=6)

(2) Rat SVF ( $1 \times 10^6$  cells per 20  $\mu$  L DMEM) (n=6)

Measurement of intra-vesical pressure (LPP)



LPP (cmH<sub>2</sub>O)



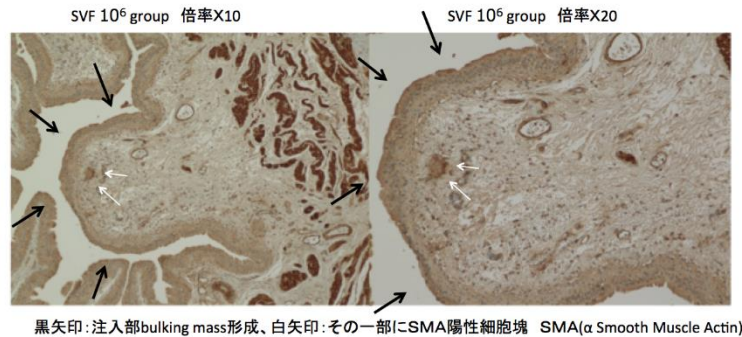
- ブタ（大動物）皮下脂肪由来再生細胞（ADRCs）の同個体尿道への注入  
→安全性と平滑筋細胞への分化確認
- マウスSVFと脂肪の混合移植 (Ann Plast Surg 64(2): 222-228, 2010)  
→脂肪にSVFを混合した方が脂肪がより残存（毛細血管の増加）

# 非臨床研究（薬理）の概要

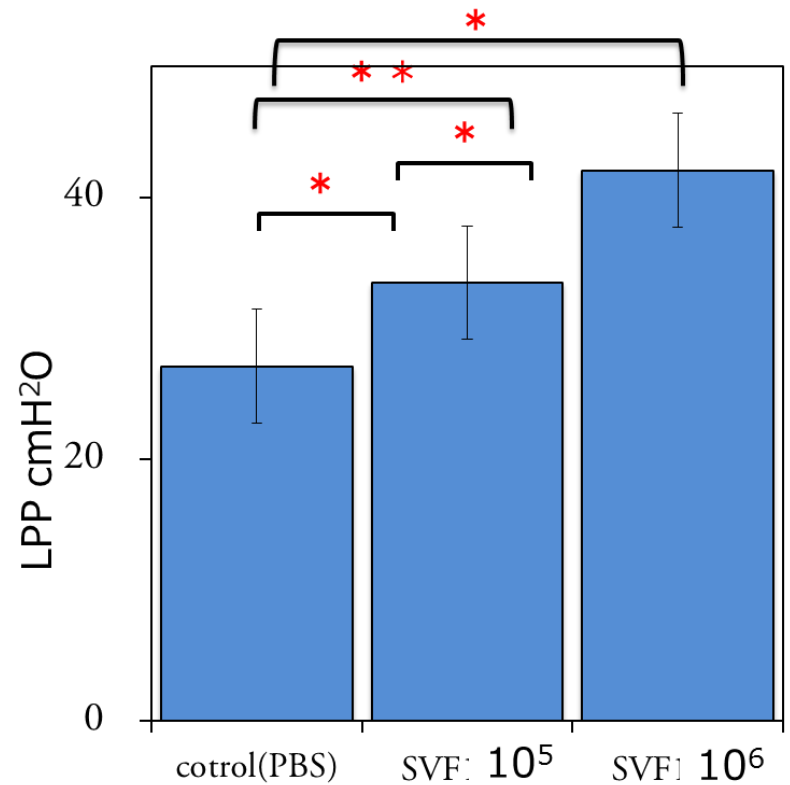
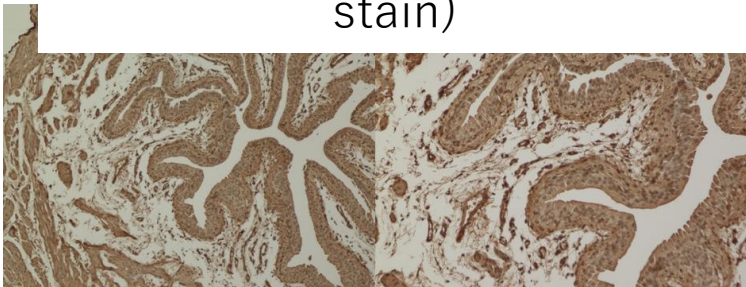
- 脂肪由来間質血管細胞群（SVF）のラット傍尿道注入 3ヶ月後用量（細胞数）反応性試験  
rat SVF (PBS (n=6),  $1 \times 10^5$ (n=6),  $10^6$ (n=6) (n=18)

尿漏出圧および組織学的検討

SMA group (SMA stain)



Control (PBS) group (SMA stain)

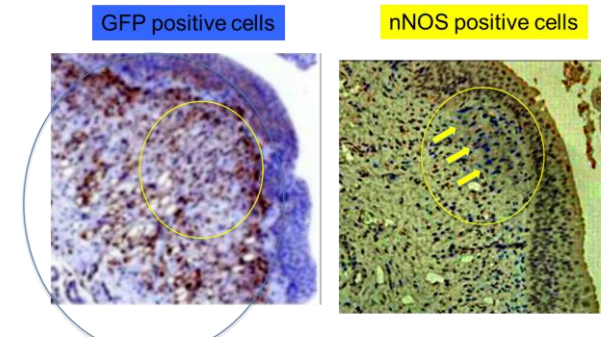


\* p < 0.05, \* p < 0.001

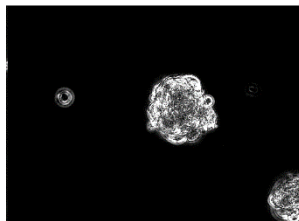


# 非臨床研究（薬理）の概要

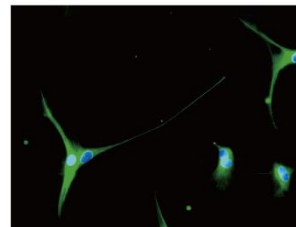
- 低血清培養脂肪由来幹細胞（ASCs）のラット傍尿道注入  
→尿道抵抗増大  
→注入細胞の平滑筋への分化
- グリーンラット 培養ASCsのヌードラット傍尿道への注入  
→76%が平滑筋に分化、並びにnNOS発現細胞に分化
- 下肢虚血ラットへの培養ヒトASCsの注入  
→サイトカイン（VEGF、HGF）の分泌  
→下肢虚血の改善
- ヒトADRCsから培養したASCが神経細胞へ分化



傍尿道周囲注入部粘膜下にGFP陽性細胞とnNOS陽性細胞のマージを認める



Differentiation to **neural stem-like cells**  
by neuro-sphere method



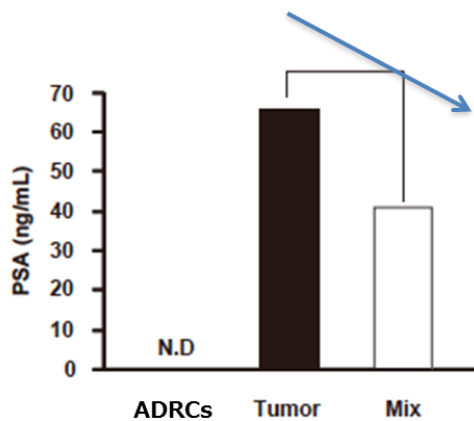
$\beta$  tubulin III stained with Tuj1

# 非臨床研究（毒性）の概要

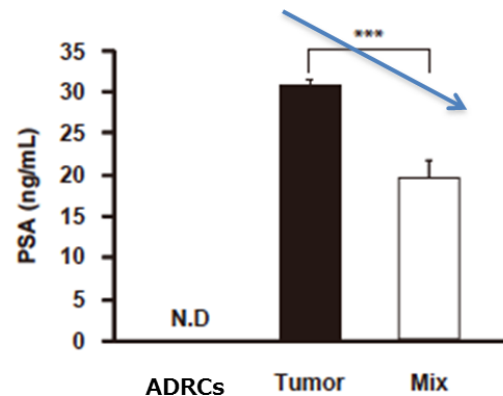
- ブタにおける自家ADRCsの傍尿道部への投与による影響  
→投与後4週時点の血液学的検査、剖検による各種組織の肉眼的所見及び組織学的所見に異常は認められなかった
- マウスにおけるヒトADRCsの静脈内投与の影響  
→投与時に死亡、問題のある所見や歩行障害も認められなかった  
6ヵ月の試験期間で、腫瘍形成、組織の浮腫及び重篤な有害事象の徴候、あるいは病理学的検査や血液検査で問題は認められなかった
- マウスにおける同種ADRCsの静脈内投与の影響（Biochem Biophys Res Commun. 431(2): 203-209, 2013）  
→死亡及び問題となる事象は認められず、肺、心臓、肝臓及び腎臓において、組織学的な変化は認められなかった

# 非臨床研究（残存腫瘍への影響） の概要

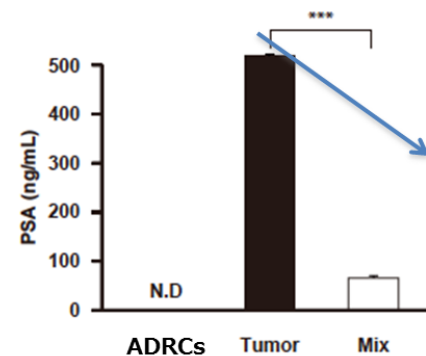
- 前立腺癌細胞株（LNCaP細胞）と市販のヒトADRCs（インビトロジェン社）又は前立腺癌患者由来ADRCsと混合培養  
→ADRCs混合培養による上清PSA（前立腺特異抗原）値の低下



Case 1:pT2bN0M0 GS3+3  
前立腺癌全摘後癌細胞



Case 2:pT2bN0M0 GS3+4  
前立腺癌全摘後癌細胞



Case 3:T2bN0M0 GS4+4  
前立腺癌針生検

- ノードラットにLNCaP単独およびLNCaPとASCsの混合移植  
→ASCs混合移植による腫瘍サイズの縮小



# 医師主導治験の実施



ADRESU

Open label, Multi center, Single Arm Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Periurethral Injection of Autologous Adipose Derived Regenerative Cells(ADRCs) for the Treatment of Male Stress Urinary Incontinence

男性腹圧性尿失禁に対する非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来  
再生（幹）細胞の傍尿道注入治療の有効性及び安全性を  
検討する多施設共同非盲検非対照試験

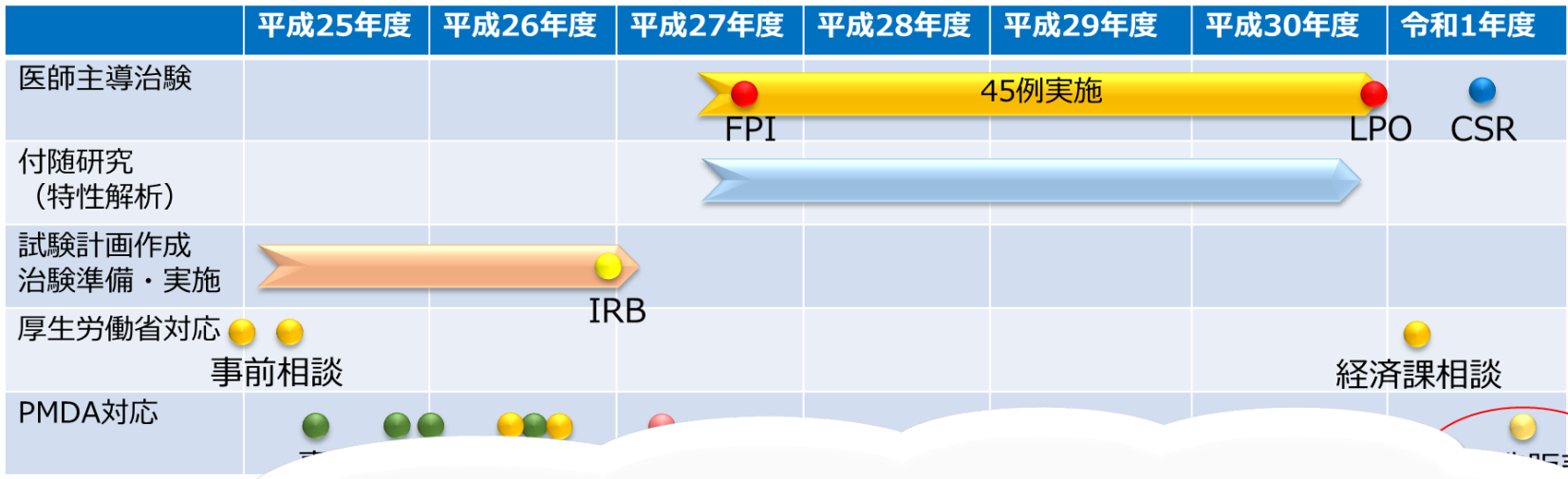
UMIN-CTR : UMIN000017901

ClinicalTrials.gov : NCT02529865

厚労科研  
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業→医療技術実用化総合研究事業→早期探索的・国際水準臨床研究事業

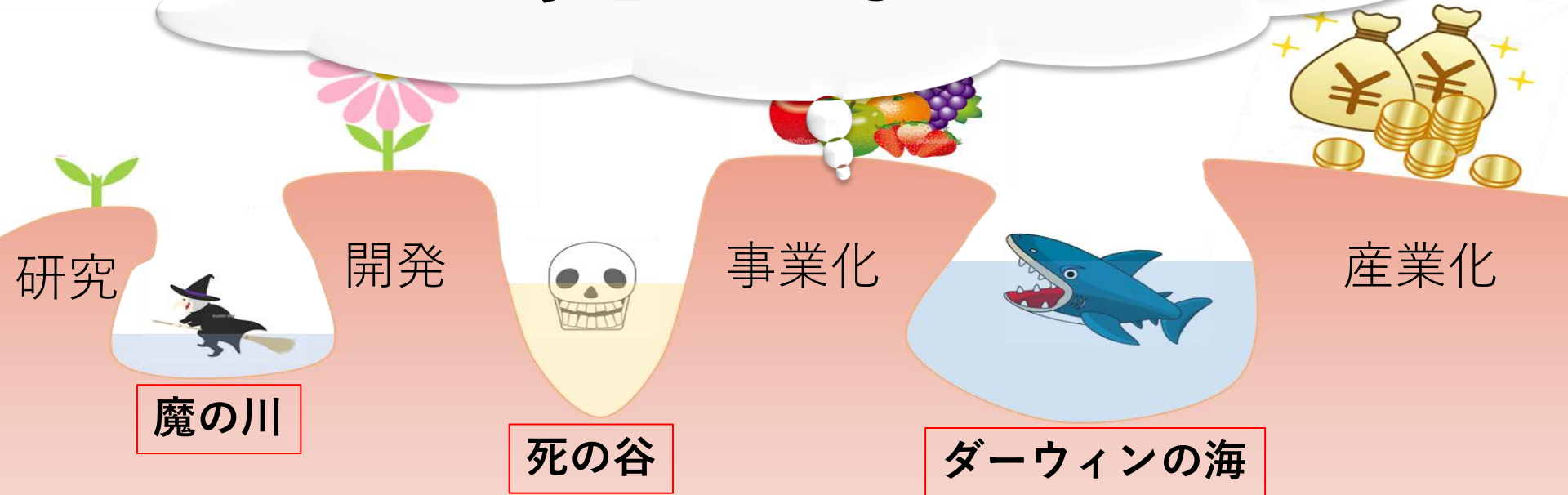
AMED  
早期探索的・国際水準臨床研究事業

AMED再生医療実用化研究事業

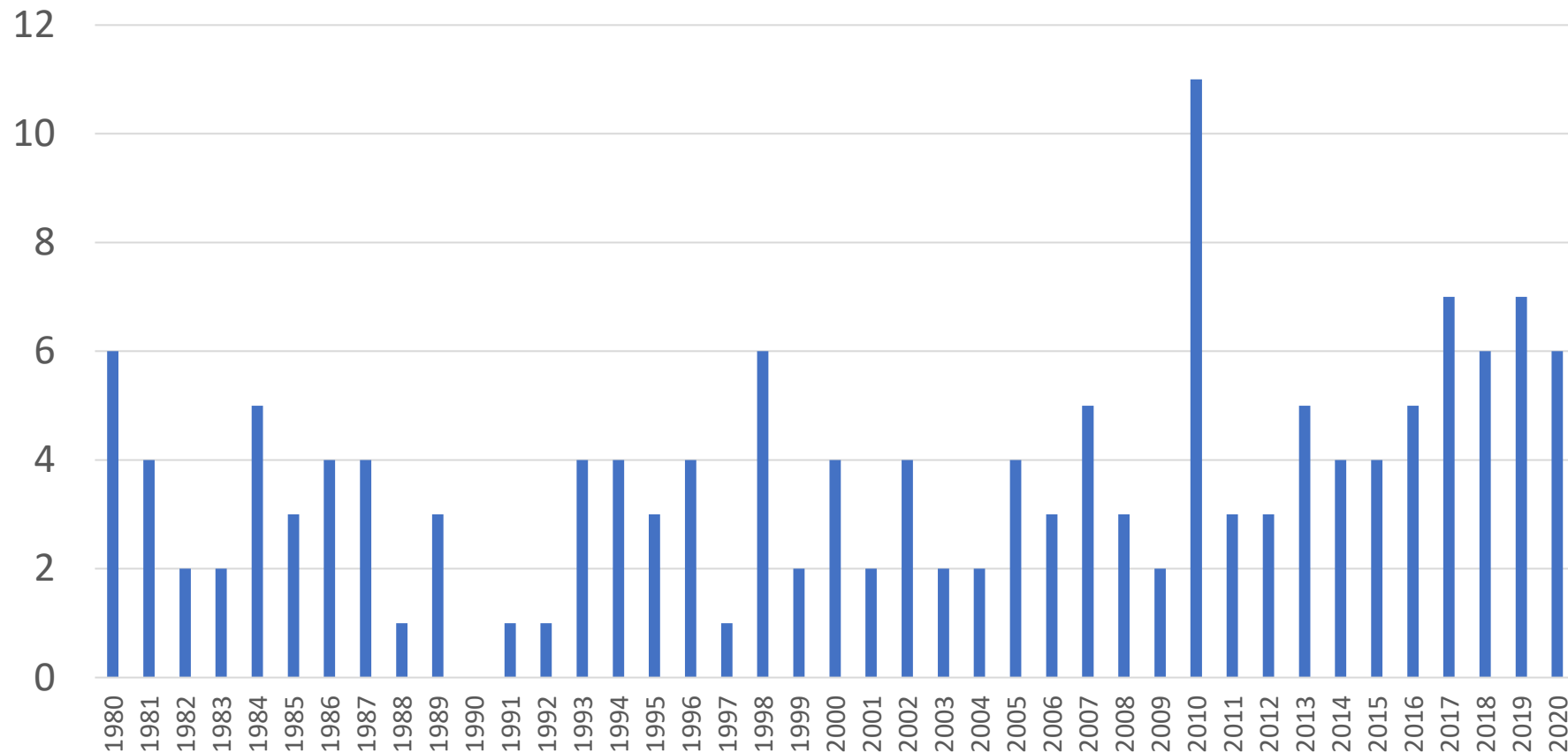


保険医療化

# あきらめない心



# 1980年卒以降の入局者



2006年以降の新入局者は81名

# 名古屋大学泌尿器科の展望

- 超高齢社会で需要の急増する泌尿器科領域において専攻医のリクルートと優秀な泌尿器科医の育成
- 知識と技術の高度化に伴う専門分化への対応
- Bench to bedside : TR研究の推進
- 先進的治療・技術（ロボット、内視鏡など）の開発

# 泌尿器科ホームページより



長い間のご指導・ご支援ありがとうございました。名古屋大学  
医学部・附属病院の益々の発展  
をお祈り申し上げます

私  
患者さんへの貢献とその開発を  
目指します。