



山口大学 医学部泌尿器科学教室



まつやま ひでやす
松山 豪泰 教授

1957年 ○○県○○市生まれ
 1981年 山口大学医学部卒業
 1987年 山口大学大学院医学研究科博士課程修了
 1992年 スウェーデン王立カロリンスカ研究所に留学(1994年8月まで)
 1987年 山口大学医学部泌尿器科 助手
 1995年 山口大学医学部泌尿器科 講師
 1996年 総合病院山口赤十字病院泌尿器科部長
 2001年 山口大学医学部泌尿器科 助教授
 2008年 山口大学大学院医学系研究科泌尿器科学分野 教授

所 属 日本泌尿器科学会(評議員)、日本癌治療学会、日本癌学会、日本Endourology&ESWL学会(評議員)、日本透析医学会、日本女性骨盤底医学会、AUA、AACR、ASCO、EAUほか

●教室概要

外来患者数 0,000人/年
 入院患者数 0,000人/年
 手術件数 000件/年
 病床数 00床
 教室員 00名
 (2011年0月現在)

腫瘍、腎不全、 アンドロロジーを3本柱に 総合的臨床・研究を推進

県下唯一の大学病院であり、特定機能病院として地域医療を支える山口大学医学部附属病院。泌尿器科教室もその一翼を担い、総合的かつ先進的医療を展開している。腎代替療法選択外来、アンドロロジーなど、ユニークな取り組みも多い。研究面では、膀胱癌など泌尿器腫瘍を中心とする業績が注目を集めている。教室の現況を、松山豪泰教授をはじめとする先生方におうかがいした。

50年近い教室の歴史

山口大学医学部は山口県立医学専門学校として1944年に設立。その後、学制改革に伴い山口県立医科大学(1952年)、国立山口大学医学部(1964年)と名称を変え、今日に至っている。泌尿器科学教室は1963年に皮膚泌尿器科から分離、独立。初代教授は仁平寛巳先生で、以後、酒徳治三郎先生、内藤克輔先生と教授職が引き継がれ、2008年8月からは4代目の現教授、松山豪泰先生が教室を主宰している。

大学所属の組織としての責務を果たすべく、教室では泌尿器疾患の全般にわたり高度の医療を追究しているが、特に臨床・研究の柱といえるのが①尿路性器腫瘍、②腎不全、③アンドロロジーの3領域。最近では、これに加えて④女性泌尿器疾患にも力を入れているという。

膀胱癌を中心に腫瘍の発生・進展機序を多角的に研究

尿路性器腫瘍は松山教授の専門領域でもあり、腫瘍の発生・進展機序を、主に分子生物学的手法を用いて検討している。近年の成果としては、ヒト膀胱癌では細胞分裂時における中心体複製異常が染色体不安定性と強く相関し、これを認める膀胱癌は予後不良であることなどを報告している。

病理組織学的診断の困難な筋層非浸潤性膀胱癌に対しては、光力学的診断(Photodynamic diagnosis:PDD)が有用とされる。しかし、これまでの光感受性物質には安全性の面で問題が指摘されてきた。教室では、最近新しく開発された光感受性物質5-アミノレブリン酸(ALA)を用いたPDDにより、筋層非浸潤性膀胱癌の診断精度をさらに高める検討を行っている。

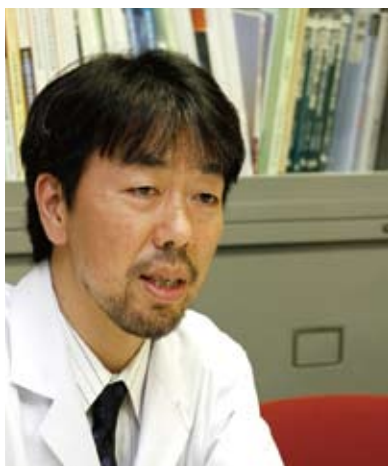


坂野 滋 先生

「ALAを用いたPDDでも、筋層非浸潤性膀胱癌の診断には偽陽性の頻度が高く、特異度は50～60%にとどまっています。その原因を探ることが今後の課題ですが、私たちの検討では、PDDによる偽陽性例には、9番染色体不安定性による染色体コピー数の異常が関係することが示唆されています」と松山教授。

筋層浸潤性膀胱癌に対する標準的治療は膀胱全摘除術であるが、これには必然的に尿路変更術が伴う。尿路変更術には種々の方法があるが、いずれの方法をとるにしても患者のQOLの低下は避けられない。教室では経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-BT)に全身化学療法や放射線療法を組み合わせる膀胱温存を試みる集学的治療も積極的に進めている。

坂野滋先生によれば「膀胱全摘除術と



土田 昌弘 先生

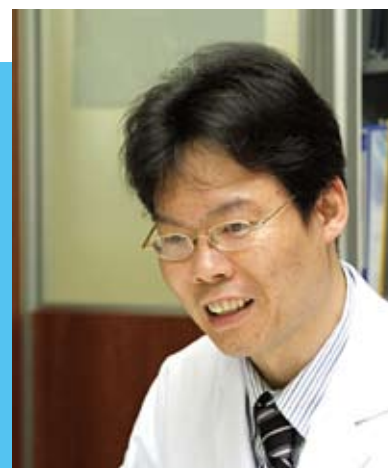
比較しても、予後成績は遜色ないところまできている」とのこと。しかし、一部の無効例では治療に伴う有害事象があるばかりでなく、膀胱全摘除術が遅くなることで予後を悪化させる恐れがある。そこで同先生らは、種々の臨床・病理学的データおよび分子生物学的マーカーを用いて、この集学的治療の効果・予後の予測因子の検討も行っている。

原貴彦先生は、これまでに癌遺伝子であるect2と結合するタンパク質としてKelch-like ECT2 binding protein(KLEIP)を単離し、これがMadin-Darby Canine Kidney (MDCK) 細胞において細胞接着に関与することを見出している。最近、同先生らは膀胱癌におけるKLEIPの発現について検討した結果、同発現量が癌の浸潤と相関することが示唆されたという<コラム参照>。

すべての腎代替療法を実施し、その選択外来を開設

腎不全に対する代替療法には血液透析、腹膜透析(CAPD)、腎移植の3つがあるが、わが国での実施率は順に95%、4%、1%で、血液透析の実施率が飛びぬけて高い。これは代替療法のうち血液透析だけを実施している医療施設が多いため、必然的に患者に提示する割合が高くなるという、わが国の現状を反映している。しかし、医療側の事情が、治療選択のバイアスとなっている現状が望ましくないことはいうまでもない。そこで、腎不全患者に最適の代替療法を選択してもらうことを目的として、教室では腎代替療法選択外来を設けている。

中心になっているのは土田昌弘先生だが、実際に最初に患者と接し、患者に選択肢の説明をする役割は専任看護師。「説明をじっくり聞くことで、血液透析以外の選択肢もあることを初めて知ったという患者も多い」と土田先生。事実、本外来では若年患者を中心に、



白石 晃司 先生

血液透析よりも腹膜透析を希望する患者が増え、受診者の20%程度に達しているという。

腎移植は1971年に一卵性双生児の生体腎移植としてはわが国での第1例を施行して以来、これまでの総施行例数は180例に達した。近年では血液型不適合、非血縁者間、抗HLA抗体陽性症例などのハイリスク例の腎移植にも取り組んでいる。

アンドロロジーや女性泌尿器科にも力を傾注

アンドロロジーの対象となる疾患は、男性更年期障害と男性が原因の不妊症。前者に対しては最近、男性自身の自覚が高まったことで、自ら更年期障害を疑い受診するという患者も珍しくない。



藤川 公樹 先生

白石晃司先生によれば「うつで悩んでいた男性が、男性ホルモンの投与だけで劇的に症状が改善したというケースも経験している」という。

男性が原因の不妊症のうち、非閉塞性無精子症に対しては顕微鏡下精巣内精子採取術 (micro-TESE) が有効だが、精子採取が不可能であった症例では不妊治療をあきらめざるを得ない。白石先生らはmicro-TESE無効例に対してホルモン療法を施行することにより、2回目のmicro-TESEが可能になるかどうかを検討している。「これまでの成績では、1回目不成功の症例の約20%で2回目のmicro-TESEが可能となり、顕微鏡下へと進んでいます」とのこと。本方法は世

界でも初めての試みであり、海外からの受診者もいるという。

教室には停留精巣や膀胱尿管逆流、水腎症、尿道下裂などの小児泌尿器疾患の患者も多い。これは山口県下には教室以外に小児泌尿器疾患を扱う施設がないためであるが、「それだけに教室の責任は重く、小児泌尿器疾患にも力を入れて取り組んでいる」と白石先生。

最近、教室でもう1つ力を入れている領域が女性泌尿器疾患である。特に骨盤臓器脱の潜在患者はきわめて多いことから、その掘り起こしと治療に積極的に取り組んでいる。治療法としては、従来からの経腔的子宫摘除術、前腔壁形成術などに加えて、2008年からは

Tension-free Vaginal Mesh (TVM) も導入している。「教室が中心になり、女性泌尿器疾患の啓発活動を山口県全体に拡大していけたら」というのが、担当の藤川公樹先生の希望であるという。

「泌尿器疾患は幅が広く、治療も内科・外科の両方を駆使しなければならないが、そこが泌尿器科の醍醐味」という松山教授。その教授の座右の銘は、小学生の頃の恩師から教わったという『人並みの努力は人並みに終わる』。「努力することで次の展望や課題が見えてくるとい臨床医学に従事する者にとっては、最も教訓になり、励ましにもなる言葉のように思います」と結んだ。

Column



膀胱癌における Kelch-like ECT2 binding protein (KLEIP) の解析

山口大学 医学部泌尿器科学教室
原 貴彦 先生

KLEIPは、kelch repeatsを特徴とするkelch familyのタンパク質の1つである。われわれは、癌遺伝子であるect2と結合するタンパク質としてKLEIPを単離し、KLEIPがMDCK細胞において細胞接着に関与していることを報告した¹⁾。

最近、Yu-Ru Leeらにより、インターフェロンで誘導される細胞死において、KLEIPがdeath associated protein kinase 1 (DAPK1) のユビキチン化による分解に関与しており、DAPK1を負に制御することが明らかにされた。DAPK1は癌抑制遺伝子であり、癌の浸潤・転移に関与していることが知られている。KLEIPはDAPK1を制御しているので、KLEIPが発癌に何らかの役割を持っている可能性が示唆される。しかしながら、癌におけるKLEIPの役割は未だ検討されていない。

そこで、膀胱癌におけるKLEIPの発現を、抗KLEIP抗体を用いた免疫組織学的手法を用いて検討した。統計学的解析を容易にするため、KLEIPの染色強度をスコア化した。

結果は、膀胱癌でKLEIPが高発現していた(図1)。膀胱癌でのKLEIP染色の強度は症例により差があり、KLEIPの発現は病理組織学的T分類と相関していた(図2)。したがって、KLEIPの発現量は癌の浸潤と相関がある可能性が示唆された。KLEIPの解析が、膀胱癌の浸潤に関する新たな知見をもたらすことを期待している。

1) Hara, K. et al. : Mol Biol Cell 15 : 1172-1184, 2004

図1 代表的な膀胱正常組織と膀胱癌でのKLEIP染色

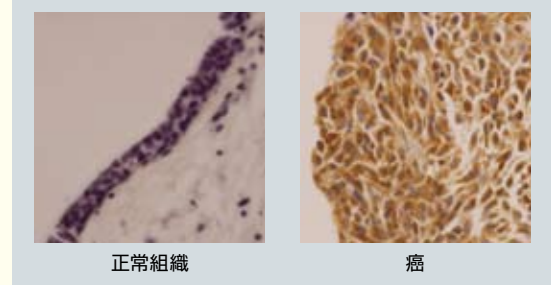
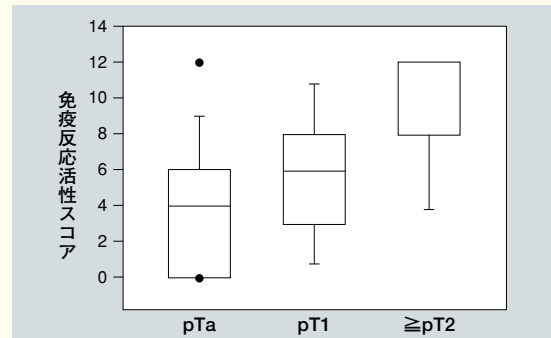


図2 病理組織学的T分類とKLEIP染色強度の相関



提供：原 貴彦先生