

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

HAM に随伴した過活動膀胱に対する経口プロスルチアミン療法の有効性の検討

研究分担者 中村龍文、長崎国際大学人間社会学部 社会福祉学科教授

共同研究者 松尾朋博、長崎大学・院・腎泌尿器病態学

研究要旨：

HTLV-I関連脊髄症(HAM)患者では運動障害のみならず、排尿障害をも併発する。一般的に頻尿や尿意切迫感に代表される過活動膀胱症状が強く出現し、その重症度は患者のQuality of Lifeに多大なる影響を及ぼす。われわれは以前より、経口プロスルチアミン内服療法がHAMによる運動障害のみならず排尿障害においても有効である可能性を報告してきた。前年度、尿流動態検査および過活動膀胱の尿中バイオマーカーであるNerve Growth Factor(NGF), Adenosine triphosphate (ATP) の解析より、HAMに随伴する過活動膀胱に経口プロスルチアミン療法が有効であることを報告したが、今回さらに尿中バイオマーカーの解析を追加し検討した。

症例はHAMに随伴した過活動膀胱患者16例。過活動膀胱症状質問票(OABSS)による自覚症状、尿流動態検査による他覚症状、および近年過活動膀胱で注目されている、尿中バイオマーカー(8-OHdG, PGE2)を治療前後で比較検討した。その結果、治療によりOABSSの改善を認め、また、尿流動態検査上、最大膀胱容量の改善、排尿筋圧の上昇をみた。さらに、尿中バイオマーカーの低下を認めた。

以上より、HAM患者に随伴した過活動膀胱に対して経口プロスルチアミン内服療法は有効であることがより強く示唆された。今後、効果発現の機序に関して検討する必要がある。

A. 研究目的

HTLV-I関連脊髄症(HAM)はHTLV-I感染者の極一部にしか発症しないものの、一旦発症すれば、そのほとんどが慢性進行性である。下肢運動機能障害と膀胱機能障害によって、日常生活動作およびQuality of Life(QoL)が著しく阻害されるため、一刻も早い本疾患に対する治療法の確立が切望されている。現在、HAMに対する治療法としては副腎皮質ホルモンやインターフェロナー などによる免疫修飾療法が主流であ

るが、長期に亘る治療を必要とする本疾患であるが故に、その長期的効果の有効性への疑問視や副作用の出現など、多くの問題点を抱えている。

我々はHTLV-I感染細胞に対してアポトーシスを誘導できるビタミンB1誘導体の一つである経口プロスルチアミン(アリナミン®)内服療法により、運動障害のみならず排尿障害をも改善することを見出している。HAMに随伴した排

尿障害に関しては夜間頻尿や尿意切迫感をはじめとした過活動膀胱症状(OAB)が患者のQoLに大きく影響する。最近、各種神経伝達物質をはじめとした尿中バイオマーカーの過剰発現が過活動膀胱における症状の重症度と相関があり、抗コリン薬をはじめとする頻尿改善薬の投与により、頻尿の改善とともにこれらの尿中バイオマーカー産生もコントロールされることがわかっている。われわれは前年度、尿中NGFおよびATPの解析を行い、経口プロスルチアミン療法がHAMに随伴する過活動膀胱に有効であることを提言した。そこで、過活動膀胱症状を有した同じ対象患者16名に対し、経口プロスルチアミン投与前後での尿流動態検査および尿中バイオマーカーである8-hydroxyl-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)およびプロスタグランジンE2(PGE2)を測定し、より排尿機能に特化した検討を行ったので報告する。

B. 研究方法

1) **対象:** HAM に随伴した過活動膀胱患者 16 名 (女性 13 名 : 男性 3 名)。いずれも過活動膀胱症状質問票 (Overactive Bladder Symptom Score; OABSS) で日本排尿機能学会が推奨する過活動膀胱の診断基準に合致 (質問 3: 尿意切迫感が 2 点以上、合計スコア: 3 点以上) した患者。年齢は 31 ~ 80 歳 (平均 61.5 歳)、罹病期間は 3 ~ 45 年であった。自己導尿施行患者は 9 名であった。表 1 に患者プロフィールを示す。

表1. 患者背景

症例	性別	年齢 (歳)	罹患期間 (年)	自己導尿
1	女	80	23	+
2	女	71	45	+
3	男	76	23	-
4	男	64	11	-
5	女	53	7	+
6	女	67	3	+
7	女	64	16	+
8	女	68	12	-
9	女	62	12	+
10	女	78	18	+
11	女	46	22	-
12	女	60	34	+
13	女	62	9	+
14	女	46	26	-
15	女	31	7	-
16	男	56	16	-
平均±SD		61.5±13.0	17.8±10.9	

2) **薬剤投与:** カプセル化経口プロスルチアミン (登録商標 アリナミン) 300mg を 1 日 1 回朝食前、連日 12 週間投与した。

3) **評価項目 (表 2):** 以下の項目についてプロスルチアミン投与前と投与 12 週後で比較検討した。

< 自覚症状の評価項目 >

a) OABSS

< 尿中バイオマーカー >

a) 尿中 8-OHdG

b) 尿中 PGE2

< 他覚症状の評価項目 >

a) 尿流動態検査 Urodynamic study (UDS)

表2. 本試験のプロトコール

評価項目	0W	4W	8W	12W
過活動膀胱症状質問票	●	—	—	●
尿中8-OHdG	●	—	—	●
尿中PGE2	●	—	—	●
尿流動態検査	●	—	—	●
有害事象	●	●	●	●

8-OHdG: 8-hydroxyl-2'-deoxyguanosine
PGE2: プロスタグランジンE2

(倫理面への配慮)

本研究は本大学病院倫理審査委員会の承認を受け、文書によるインフォームドコンセントを取得後、施行された。

C. 研究結果

1) 自覚症状の変化 : OABSS

表 3 に示すように自覚症状の評価項目である OABSS の合計スコアは有意に改善しており (P = 0.0035)、夜間頻尿と尿意切迫感の項目で、有意に治療後に改善していた。16 名中 12 名で OABSS が改善していた (P = 0.0035)

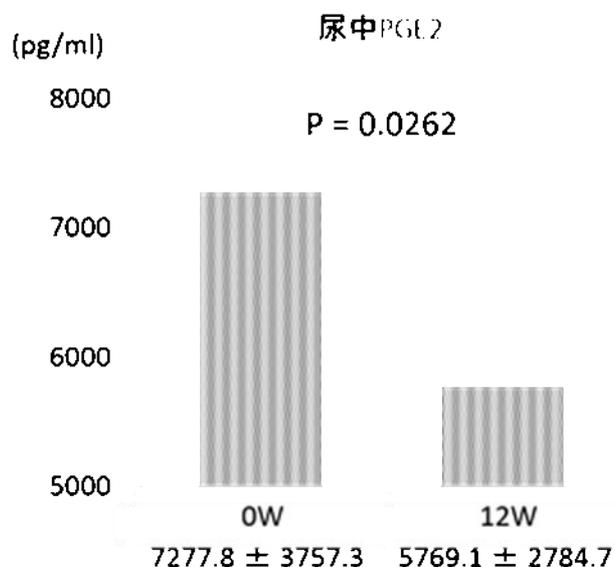
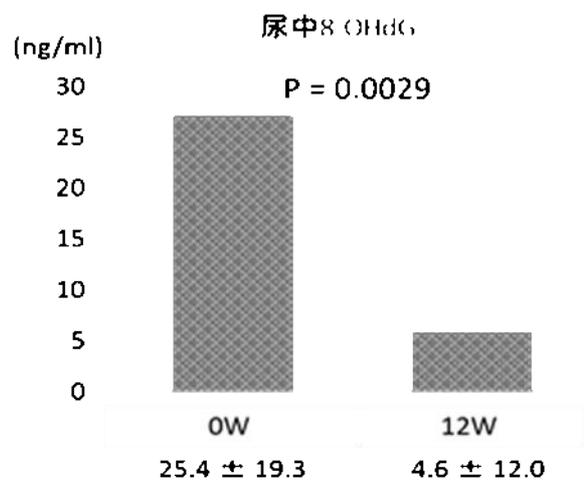
表3. OABSSの変化

	0W	12W	P value
Q1. 昼間頻尿	0.7 ± 0.5	0.4 ± 0.5	0.0679
Q2. 夜間頻尿	2.4 ± 1.3	1.6 ± 1.0	0.0284
Q3. 尿意切迫感	3.1 ± 0.9	1.6 ± 1.5	0.0013
Q4. 切迫性尿失禁	1.8 ± 1.4	1.4 ± 1.4	0.2721
合計スコア	7.9 ± 2.4	5.2 ± 3.6	0.0035

2) 尿中バイオマーカーの変化(図 1)

尿中バイオマーカーである、尿中 8-OHdG、尿中 PGE2 のいずれも経口プロスルチアミン内服療法後に有意に低下していた。

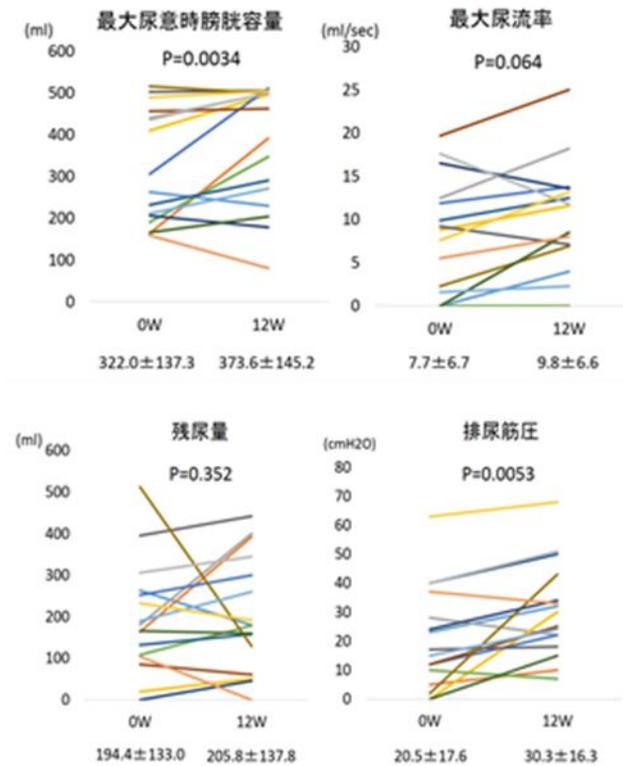
図1. 尿中バイオマーカーの変化



3) 尿流動態検査(UDS)における変化(図 2)

UDSではプロスルチアミン投与後12週目には最大膀胱容量は 322.0 ± 137.3ml から 373.6ml ± 145.2ml へ、排尿筋圧は 20.5 ± 17.6cmH2O から 30.3 ± 16.3cmH2O へそれぞれ有意に改善していた。最大尿流率に関しても 7.7 ± 6.7ml/sec から 9.8 ± 6.6ml/sec へ改善傾向を示していた。

図2. 尿流動態検査所見



また、HAM 患者の膀胱機能障害において特徴的とされる排尿筋括約筋強調不全(DSD)および排尿筋過活動 (DO)についても、前者では治療前に認められた 7 例中 3 例で消失(P = 0.248)、後者では治療前に認められた 10 例中 6 例で改善(P = 0.077)を認めた。

4) **安全性について**：有害事象の発現はなく、すべての症例で試験は完遂できた。

D. 考察

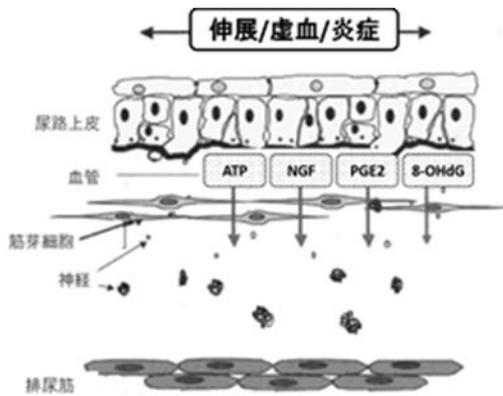
われわれは以前より、HAM に対するプロスルチアミン経口薬による治療の有効性と安全性を示してきた。この中で運動機能のみならず、排尿機能に関しても自覚症状とも改善していることを見出した。特に排尿機能に関して、HAM 患者では夜間頻尿や尿意切迫感をメインとした蓄尿症状が中心の症状であるが、プロスル

チアミン経口投与により有意に改善していた。このことが今回、排尿機能を中心としたプロスルチアミンの効果を検討する動機となった。

今回、HAM に随伴した OAB と診断された 16 例を対象とした。プロスルチアミン内服投与にて 2 例で OABSS の合計スコアの改善を認めた。項目別比較においても、一般的な OAB 患者で、QoL にもっとも影響があるとされる夜間頻尿や、尿意切迫感が有意に改善していた。UDS を用いた他覚所見では、42.9%で DO が消失し、最大尿意時膀胱容量の改善を認めた。排尿筋圧の上昇、30%の症例で DSD が消失した。このことはプロスルチアミン経口療法によって、排尿機能に関して、蓄尿症状および排出症状をも改善することを示唆するものである。また、過活動膀胱患者に最近有用な尿中バイオマーカーである尿中 8-OHdG、PGE2 とプロスルチアミン投与後有意に低下していた。

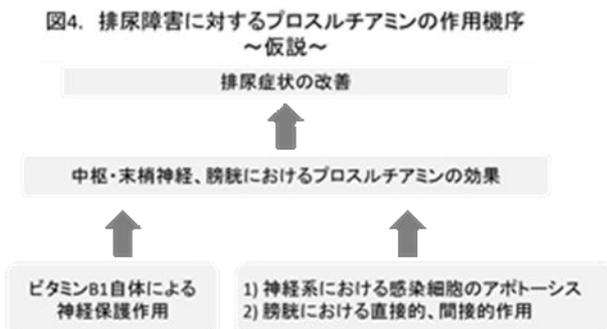
HAM の主要な病巣は胸髄側索であり、同部位にプロスルチアミンが作用し、自覚所見における蓄尿症状の改善を見た可能性は高い。しかしながら、17.8 年と比較的長い平均罹病期間の患者集団においては排尿筋圧の上昇を見たのは特筆すべき点である。また、前回の報告では過活動膀胱の尿中バイオマーカーである ATP、および NGF が経口プロスルチアミン療法により低下したことを報告した。図 3 に示すように膀胱の伸展や虚血などのストレスにより神経伝

図3. 過活動膀胱に関連する尿中バイオマーカー



達物質などの尿中バイオマーカーが著明に上昇を認めることがわかっている。さらに今回、慢性炎症時に上昇を認めやすい尿中 PGE2、さらに慢性炎症の原因となりうる酸化ストレスのマーカーである 8-OHdG を追加解析し、経口プロスルチアミン療法によりいずれも低下を認めた。このことは、HAM による排尿機能障害(特に過活動膀胱症状)が、脊髄の病変によるもののみならず、膀胱局所への感染細胞の浸潤、およびそれによる慢性炎症が発症していることを示唆する所見で、さらにプロスルチアミンが膀胱局所で効果を発現した可能性があることを示唆する所見である。

プロスルチアミンの排尿障害に対する作用機序の仮説を図4に示す。



元来プロスルチアミンはビタミン B1 の組織あるいは細胞移行を良くするために創薬されたものである。ビタミン B1 自体による神経保護作用による効果はあると考えられるが、今回の研究により、脊髄組織内あるいは膀胱組織内に移行したプロスルチアミンが組織レベルで効果を発揮している可能性も十分考えられる。いずれにせよ今後、この点については詳細な解析が必要である。通常、HAM 患者における蓄尿障害には抗コリン薬をはじめとした内服薬が、排出困難に関しては、薬剤療法で効果不十分であれば間歇的自己導尿が必要になってくる。抗コリン薬は便秘や口渇といった、HAM 患者に特有な全身合併症の増悪に加担する可能性もあり、また間歇的自己導尿に関しても患者 QoL の悪化の原因になる可能性がある。プロスルチアミンは副作用がほとんどなく、HAM 患者の排尿障害に関しても有効な薬剤である可能性がある。

以上、HAM に対する新規治療法としての経口プロスルチアミン療法の有効性と安全性を報告した。プロスルチアミンについては既に安全性も確立され、長期間に亘る使用にも十分に耐えうる薬剤であり、HAM の新しい治療薬として開発可能な薬剤と考えられる。

E. 結論

HAM に対するプロスルチアミン経口薬 12 週間投与による治療の有効性と安全性が示された。膀胱機能においても著明な改善が得られた。このことはプロスルチアミン経口薬が HAM 患者における排尿障害に対する有望な新規治療薬と

なり得る可能性を示していると考えられる。今後はHAMに対する治療薬としての認可・承認を見据えた case-control study を必要としている。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakamura H, Shimizu T, Takagi Y, Takahashi Y, Horai Y, Nakashima Y, Sato S, Shiraishi H, Nakamura T, Fukuoka J, Nakamura T, Kawakami A. Reevaluation for clinical manifestations of HTLV-I-seropositive patients with Sjögren's syndrome. BMC Musculoskelet Disord. 2015;16:335.

2) Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T, Horai Y, Nakashima Y, Arima K, Nakamura T, Koji T, Kawakami A. Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by HTLV-I that induces the niche of the salivary glands of Sjögren's syndrome patients. Arthritis Rheumatol. 2015;67:1096-1106.

3) Nakamura T, Satoh K, Fukushima N. Involvement of C-X-C chemokine receptor type-4 signaling in the efficiency of intercellular transmission of human T-lymphotropic virus type I. Clin Exp Neuroimmunol 2016;in press.

4) 中村龍文, 佐藤克也. HTLV-I 関連脊髄症/熱帯性痙性不全対麻痺症 (HAM/TSP). 免疫症候群 (第2版) その他の免疫疾患を含めて . 日本臨牀. 2015;34:93-97.

5) 中村龍文 : HTLV-I関連脊髄症に対する新しい治療戦略の開発に向けて.

NEUROINFECTION: 2015;20:13-17.

6) 中村龍文, 松尾朋博: 【神経疾患と感染症 update】HTLV-I関連脊髄症 . BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩. 2015;67:845-858.

2. 学会発表

(国内学会)

1) 中村龍文、佐藤克也 : MS/HAM 基礎 HAM の病態における CXCR4 シグナル活性化の役割 .

第 27 回日本神経免疫学会学術集会、2015 年 9 月、岐阜 .

(国際学会)

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 :

1) HTLV-I 関連脊髄症の予防または治療剤 特許出願中、(日本)特願 2013-538578、(米国) 14/351,242、(欧州)12840392.0.

2) 排尿障害の予防・治療剤(特許出願中、特願 2011-269262、PCT/JP2012/067984)。

2. 実用新案登録 : なし。

3. その他