

分担研究課題：HTLV-I 関連脊髄症(HAM)の排尿機能障害に対する経口プロスルチアミン療法の効果 - 過活動膀胱に対する効果と尿中バイオマーカーの変化の解析を中心として

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

(研究の背景)

HTLV-I 関連脊髄症(HAM)では下肢運動機能障害のみならず、膀胱機能障害による排尿障害がほぼ必発する。HAM における排尿障害では一般的に頻尿や尿意切迫感に代表される過活動膀胱が強く出現し、その症状は Quality of Life(QoL)に大きな影響を及ぼしている。さて、HAM に対する治療は現在、副腎皮質ホルモンやインターフェロン などによる免疫修飾療法が主流である。しかし、HAM は長期治療を必要とする疾患であるため、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 HAM に対する新規治療法として、HTLV-I 感染細胞に対してアポトーシスを誘導出来るプロスルチアミン(アリナミン®)による経口療法を試み、その下肢運動機能・排尿機能改善効果を報告してきた。平成 26 年度・27 年度の 2 年間に亘り、排尿機能障害の中で過活動膀胱の変化に焦点をあて、その治療効果と尿中バイオマーカーの変化の関係について解析した。

(方法)

- 1) 対象：過活動膀胱の診断基準に合致した HAM 患者 16 名(女性 13 名：男性 3 名)。年齢 31～80 歳(平均 61.5 歳)。罹病期間：3～45 年。
- 2) 薬剤投与：カプセル化経口プロスルチアミン(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：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> 過活動膀胱症状質問票(OABSS) <他覚症状> 尿流動態検査(UDS) <尿中バイオマーカー> a)NGF/Crea b)ATP/Crea c)8-OHdG d)PGE2

(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。

(結果)

- 1) 自覚症状の変化：
プロスルチアミン投与によって OABSS は 16 名中 12 名で改善した。夜間頻尿と尿意切迫感の項目で有意に改善を示し、OABSS の合計スコアでは有意に改善を示した(P=0.0035)。
- 2) 尿流動態検査(UDS)における変化：
プロスルチアミン投与後 12 週目には最大膀胱容量は $322.0 \pm 137.3\text{ml}$ から $373.6\text{ml} \pm 145.2\text{ml}$ へ(P=0.0034)、排尿筋圧は $20.5 \pm 17.6\text{cmH}_2\text{O}$ から $30.3 \pm 16.3\text{cmH}_2\text{O}$ (P=0.0053)へそれぞれ有意に改善していた。最大尿流率に関しても $7.7 \pm 6.7\text{ml/sec}$ から $9.8 \pm 6.6\text{ml/sec}$ (P=0.064)へ改善傾向を示した。また、HAM 患者の膀胱

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。

3) 尿中バイオマーカーの変化：

過活動膀胱のバイオマーカーである尿中NGF/Creaは 219.3 ± 137.0 pg/mlから 136.9 ± 74.3 pg/mlへ($P=0.0437$)、尿中ATP/Creaは 62.2 ± 104.6 pmol/mlから 20.1 ± 31.1 pmol/mlへ($P=0.0174$)、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。さらに過活動膀胱に加えて慢性炎症時のマーカーでもある尿中8-OHdGは 25.4 ± 19.3 ng/mlから 4.6 ± 12.0 ng/mlへ($P=0.0029$)、尿中PGE2は 7277.8 ± 3757.3 pg/mlから 5769.1 ± 2784.7 pg/mlへ($P=0.0262$)、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。

4) 安全性について：

すべての症例において有害事象の発現は認められなかった。

(考察)

我々はこれまでにHAM患者に対する経口プロスルチアミン療法の有効性を報告してきた。今回、過活動膀胱の変化に焦点をあて、その治療効果と尿中バイオマーカーの変化について解析した。その結果、本療法によってOABSSスコアは有意に改善し、この自覚症状の改善はUDSによって確認された。今回の解析において特筆すべき点は、過活動膀胱の尿中バイオマーカーであるNGFおよびATPの有意な低下を明らかにしたことであった。すなわち、本療法による過活動膀胱の改善はこれら尿中バイオマーカーの変化によっても裏付けられた。さらに、興味あることに慢性炎症の尿中マーカーでもある8-OHdGおよびPGE2も有意に低下した。HAMにおける排尿機能障害は神経因性膀胱が原因として捉えられているが、この二つのマーカーの改善は炎症の改善を示唆している。我々は以前にHAM患者膀胱は慢性間質性膀胱炎を呈していることを報告しているが、プロスルチアミンが膀胱局所で効果を発現している可能性がある。いずれにせよ、効果発現の機序に関しては今後の詳細な解析を検討する必要があるものの、プロスルチアミンはHAM患者における過活動膀胱を有意に改善させる活性を持っていることが今回の解析によって明らかにされた。

(結論)

HAMに対する経口プロスルチアミン療法はHAM患者に特徴的な過活動膀胱に対してOABSS、UDS、および尿中バイオマーカーにおいて著明な改善効果を示すことが明らかにされた。プロスルチアミンは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がある。