

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：飯島 直樹

専攻分野：高度臨床医育成コース（内科学）

指導教授：山野 嘉久

主論文の題目：

Clinical Course of Neurogenic Bladder Dysfunction in Human T-cell Leukemia Virus Type-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Nationwide Registry Study in Japan

(Human T-cell Leukemia Virus Type-1 関連脊髄症／熱帯性痙性対麻痺における神経因性膀胱の臨床経過：日本における全国規模のレジストリ研究)

共著者：

Junji Yamauchi, Naoko Yagishita, Natsumi Araya, Satoko Aratani, Kenichiro Tanabe, Tomoo Sato, Ayako Takata, Yoshihisa Yamano

緒言

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染者のごく一部に発症する HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy、HAM) は、治療法の確立されていない希少神経難病である。HAM では主に胸部脊髄が慢性炎症によって傷害されるため進行性の歩行障害や神経因性膀胱を呈するが、HAM は希少かつ神経因性膀胱症状の系統的評価法が存在しなかったため、HAM の排尿障害の臨床経過に関する情報は極めて乏しい。しかし近年、HAM 患者の排尿障害評価ツールとして、HAM 排尿障害症状スコア (HAM bladder dysfunction symptom score、HAM-BDSS)、HAM 排尿障害重症度指標 (HAM bladder dysfunction severity grade、HAM-BDSG) が報告され、系統的評価が可能となった。そこで本研究では、上記指標を用いて HAM 患者の排尿障害の疫学と臨床経過を明らかにすることを目的として前向き観察研究を行った。

方法・対象

日本国内 HAM 患者の全国レジストリである HAM-net に登録された 547 名を対象とする 6 年間の前向き観察研究を行った。排尿障害の程度は HAM-BDSS (蓄尿症状、排出症状各 20 点、計 40 点満点、点数が高いほど重症) と HAM-BDSG (Grade 0: 無治療かつ無症状、Grade I: 排尿症状または薬物治療あり、Grade II: 間欠的導尿が必要、Grade III: 尿道留置カテーテルが必要) を用いて評価した。歩行障害の重症度は納の運動障害重症度指標 (Osame Motor Disability Score、OMDS) を用いて評価した。HAM 患者における排尿障害の頻度、排尿障害と歩行障害の重症度の関連、排尿障害の 6 年間の経時的変化、間欠的導尿とミラベグロン (過活動膀胱に対する $\beta 3$ アドレナリン作動薬) の治療効果を解析した。本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を得た (承認 ID No. 2044)。

結果

HAM-net 登録者の 74.6% は女性で、登録時の平均年齢 (標準偏差) は 61.9 (10.7) 歳、HAM 罹病期間は 16.6 (11.6) 年であった。HAM-BDSG 0 は 8.0%、HAM-BDSG I 65.4%、HAM-BDSG II 23.3%、HAM-BDSG III 3.3% と、排尿症状がないのは 8.0% のみであった。排尿障害 (HAM-BDSS および BDSG) と歩行障害 (OMDS) の重症度の関連を評価したところ、歩行障害が重症なほど排尿障害も重症である傾向を認めた ($P < 0.001$)。

6 年間の HAM-BDSG の追跡調査では、登録時 HAM-BDSG 0 の患者の 66.7% が新たに排尿症状を発症 (HAM-BDSGI) し、5.6% が新たに間欠的導尿を開始 (HAM-BDSG II) した。登録時 HAM-BDSGI の患者の 7.4% は HAM-BDSG II へ、3.4% は HAM-BDSG III へ進行した。さらに HAM-BDSG II の 9.7% は HAM-BDSG III へ進行した。調査期間中に新規に間欠的導尿を開始した患者の HAM-BDSS は、間欠的導尿開始後に有意に改善した (平均変化量 (標準偏差): -8.93 (10.78)、 $P < 0.001$)。

また追跡調査において、4 年目に HAM-BDSS の改善とミラベグロン使用患者数の増加を認め、ミラベグロン使用者で HAM-BDSS が著明に改善していた。多変量線形回帰分析にて潜在的な交絡因子を調整してもなお、ミラベグロンの

使用は HAM-BDSS の改善と有意に関連していた ($\beta = -5.82$ 、95%CI: $-9.13 - -2.51$ 、 $P = 0.001$)。

考察

本研究では、HAM 患者の排尿障害に関する前向き観察研究を行った。既報告同様、HAM 患者のほとんど (92%) が排尿症状を有しており、6 年の観察期間で進行性に悪化していた。排尿障害は HAM における重要な随伴所見であることが改めて示された。

排尿障害と歩行障害の重症度の関連はこれまで明らかにされていなかったが、正の相関があることが明らかとなった。しかし、歩行障害の程度と比較して排尿障害がより重症な患者も存在し、歩行障害が軽症であっても排尿障害を系統的に評価することが重要と考えられた。

HAM の排尿障害についてもエビデンスに基づいて治療を行うことが重要であるが、HAM のような稀少疾患では治療効果を証明することは容易ではない。本研究では、レジストリデータを活用することで、間欠的導尿およびミラベグロンの排尿症状改善効果を定量的に示すことができた。

結論

HAM の排尿障害に関する疫学、臨床経過、間欠導尿およびミラベクロンによる治療効果を、全国レジストリデータを用いて明らかにした。HAM のような稀少疾患のエビデンスを創出するためには、リアルワールドデータを有効活用することが重要である。