

特 集

—臓器移植・人工臓器・再生医療の現況—

前立腺術後尿失禁に対する

脂肪組織由来幹細胞注入療法の医師主導治験

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

獨協医科大学 排泄機能センター

山西 友典 布施 美樹 加賀 勸家 加賀麻祐子 石塚 満

はじめに

腹圧性尿失禁は、尿道括約筋機能障害により腹圧時に尿が漏れるもので、女性では出産・加齢等が、男性では前立腺癌に対する手術後遺症等が要因となっている。近年、超高齢社会に突入した本邦において、生活の質を著しく阻害する尿失禁に対する治療開発は、極めて重要かつ喫緊の課題であり、世界に先駆けた新規治療の開発を行う必要がある。

中等度以下の男性腹圧性尿失禁に対しては、行動療法・薬物療法が無効又は実施困難な場合は、治療方法が存在しない。そのため、本治療方法は、男性腹圧性尿失禁に対し、新たな治療方法を提供することが可能となる。

なお、男性腹圧性尿失禁患者に用いることが可能な人工尿道括約筋については、カフ、圧力調整バルーン、コントロールポンプ等を埋め込む必要があるため侵襲性が高いこと、治癒率にばらつきがあること、感染・作動不具合等が原因で再手術率が高いことなどから、リスクベネフィットを勘案され、主に重度の患者に限定されている。本治療法は、シリンジによる脂肪吸引と内視鏡下で経尿道的に投与することができるため、人工尿道括約筋埋め込み術よりも低侵襲な手術である。

幹細胞とは、受精卵（胚性幹細胞（ES細胞））のように細胞が未熟で、いろいろな組織に分化できる機能を持った細胞の事を言う。人工多能性幹細胞、誘導万能細胞（iPS細胞）のほかに骨髄中の造血幹細胞、筋肉、脂肪にも同様の分化能を持った細胞があり、これらを用いた再生医療が研究されている^{1,2)}。今、世界は再生医療を次代の重要な医療と位置づけ、その開発に鏑を削っている

が、本邦においても、再生医療の開発は「日本再興戦略」に基づく重要な施策としている。世界では再生医療を目的として、既に多くの臨床試験が行われているが、その約7割が骨髄由来幹細胞を用いたものであることから、わが国が再生医療分野において世界を先導するには、iPS細胞による再生医療開発と並行して骨髄以外の組織より抽出する体性幹細胞を活用した再生医療を戦略的に確立することが喫緊の課題となっている。

今回は体性幹細胞の一つである皮下脂肪由来再生（幹）細胞（ADRCs：Adipose-Derived Regenerative Cells）を用いて、「腹圧性尿失禁」に対する開発を行うものである³⁾。この度、「男性腹圧性尿失禁に対する低侵襲再生治療のための、自己ヒト皮下脂肪組織由来再生（幹）細胞分離用医療機器の開発研究（医療機器の実用化を目指す医師主導治験）」というテーマで治験を行う事が認められたので、この治験について述べる。

I. 治験の概要

Celution を用いて分離された ADRCs を用いて、腹圧性尿失禁に対し、「ADRCs」と「ADRCs+脂肪」の混合物を傍尿道部に投与する臨床研究を計画し、ヒト幹細胞臨床研究指針に基づく、世界初となる臨床研究を実施している（平成23年3月15日承認：厚生労働省発医政0315第3号）。

治験実施施設は、名古屋大学泌尿器科が研究代表機関となり、獨協医科大学排泄機能センター、金沢大学、信州大学の4大学で行う。

脂肪幹細胞の分離は、ヒト ADRCs の分離機器であるサイトリ・セラピューティクス社（サイトリ社）製の「Celution」を使用する。

選択基準		
1) 前立腺癌全摘術後または前立腺肥大症術後 1 年以上経過した方で、腹圧性尿失禁が骨盤底筋訓練や薬物（スピロペント）使用などでも改善しない患者さん ① 全摘症例：限局性前立腺癌（グリソンスコア 7 以下）で全摘標本の切除断端が陰性でかつ PSA が 0.1 ng/mL 以下の方 ② 前立腺肥大症術後症例：TUR-P 後又はレーザー切除術後で 1 年以上 PSA が 4.0 ng/mL 以下の方	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
2) 24 時間パッドテストによる 1 日平均尿失禁量が中等度（30g 以上 300g 未満）の方	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
3) 排尿日誌を記載できる方	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
除外基準		
1) 腹部の皮下脂肪がほとんどない方	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
2) 下部尿路に局所放射線療法を受けたことがある方	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
3) 前立腺癌以外の悪性新生物を有している又は過去 5 年以内にその既往がある方、あるいは、その可能性があるかと判断された方	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
4) 重大な感染症を有している又は疑われる方	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
5) 梅毒血清反応陽性、HCV 抗体陽性、HbS 抗原陽性又は HIV 抗体陽性の方	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
6) 以下の既往がある、あるいは合併している方 心筋梗塞／深部静脈血栓症／肺塞栓 等	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
7) ベルフルブタン製剤、リドカイン注射液の成分又はアミド型局所麻酔薬に対し過敏症の既往がある方、あるいはカゼイン、ゼラチン、卵又は卵製品にアレルギーのある方	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ
8) フチロフェノン系、フェノチアジン系等の抗精神病薬、α 遮断薬、あるいはイソプロテレノール等のカテコールアミン製剤、アドレナリン作動薬を投与中の方	<input type="checkbox"/> はい	<input type="checkbox"/> いいえ

図 1 症例紹介用の患者の選択基準

目的

男性の腹圧性尿失禁患者において、皮下脂肪組織から分離されるヒト皮下脂肪組織由来再生（幹）細胞（ADRCs）を経尿道的内視鏡下で単回傍尿道投与した時の有効性と安全性を評価する。

対象および方法

前立腺切除術後 1 年以上継続する男性腹圧性尿失禁患者（目標症例数 45 例）を対象として実施する多施設共同非盲検非対照試験である。

選択基準は以下のようになり地域連携を通して患者の紹介をお願いした（図 1）。

- 行動療法及び薬物療法が無効又は効果不十分、あるいは薬物療法が実施困難で、かつ、以下のいずれかの基準を満たす術後 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
 - 限局性前立腺癌（グリソンスコア 7 以下）に対して根治的前立腺全摘除術後（全摘標本の切除断端が陰性）に腹圧性尿失禁を生じ、術後 1 年以上再発・転移がなく、かつ術後 1 年以上前立腺特異抗原（PSA）が 0.1 ng/mL 以下の患者
 - 前立腺肥大症に対する経尿道的前立腺切除術後又はレーザー切除後に腹圧性尿失禁を生じ、かつ術後 1 年以上前立腺特異抗原（PSA）が 4.0 ng/mL 以下の患者
- 同意取得時に 20 歳以上の患者
- スクリーニング期の 24 時間パッドテストによる 1 日平均尿失禁量が 30 g 以上 300 g 未満（軽度～中等度）の患者

- 排尿日誌を正確に記載できると治験責任医師又は治験分担医師が判断した患者
- 本治験について十分な説明を受けた後、患者本人の自由意思による文書同意が得られた患者

治療方法

治療の流れは、図 2 に示した通りで、麻酔下で、患者の皮下脂肪組織を陰圧吸引後、分離装置である Celution で ADRCs の分離を行い、2 種類の注入細胞溶液、① ADRCs 細胞溶液、②自己脂肪と ADRCs を混和した細胞溶液、を準備し、経尿道内視鏡下で外尿道括約筋内と膜様部尿道粘膜下に注入を行うこととなる。

- 皮下脂肪組織の採取
形成外科領域で用いられる専用のシリンジで脂肪組織を含む懸濁液を陰圧吸引する。
- 皮下脂肪組織の処理
皮下脂肪組織約 250～300 mL から、細胞分離装置である治験機器を用いて ADRCs を分離濃縮する（ 2×10^5 個以上/mL）。
- 傍尿道周囲への ADRCs の投与
分離した ADRCs 及び脂肪組織を用いて以下の 2 種類の投与細胞溶液を準備する。
 - ADRCs 1.0 mL
 - 脂肪組織 16 mL と ADRCs 4.0 mL を混和したもの
 尿道より内視鏡を挿入し、左右の外尿道括約筋内（5 時、7 時の方向）へ ADRCs 1.0 mL を分割して投与し、また、膜様部尿道粘膜下（4 時、8 時の方向、必要があれば 6 時にも追加）へ脂肪組織 16 mL と ADRCs 4.0 mL を混和したものを尿道内腔の閉鎖が内視鏡的に確認でき

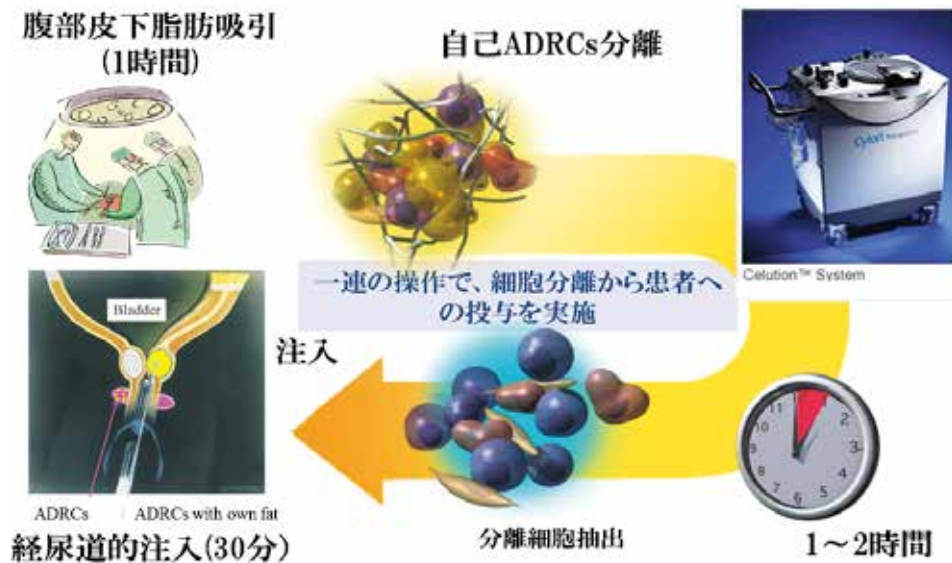


図2 治療の流れ

1. 皮下脂肪組織の採取
形成外科領域で用いられる専用のシリンジで脂肪組織を含む懸濁液を陰圧吸引する。
2. 皮下脂肪組織の処理
皮下脂肪組織約 250~300mL から、細胞分離装置である治験機器を用いて ADRCs を分離濃縮する (2×10^5 個以上/mL)。
3. 傍尿道周囲への ADRCs の投与
分離した ADRCs 及び脂肪組織を用いて以下の 2 種類の投与細胞溶液を準備する。
 - ・ ADRCs 1.0mL
 - ・ 脂肪組織 16mL と ADRCs 4.0mL を混和したもの
 尿道より内視鏡を挿入し、左右の外尿道括約筋内 (5時, 7時の方向) へ ADRCs 1.0mL を分割して投与し、また、膜様部尿道粘膜下 (4時, 8時の方向, 必要があれば6時にも追加) へ脂肪組織 16mL と ADRCs 4.0mL を混和したものを尿道内腔の閉鎖が内視鏡的に確認できる程度に分割して投与する。

る程度に分割して投与する。

各患者の試験期間は、ADRCs 投与後 1 年間経過観察することとしており、総登録期間は 2 年間 (平成 27 年 9 月~平成 30 年 3 月まで)、追跡期間 1 年間 (平成 31 年 3 月まで) と予定している。

観察期間

53~56 週間 (スクリーニング期間: 約 1~4 週間, 投与後観察期間 52 週間)

主要評価項目

ベースラインから投与 52 週後の 24 時間パッドテストによる尿失禁量の減少率が 50% 以上であった患者 (レスポナー) の割合である。軽度~中等症の既存治療無効、効果不十分又は実施困難な男性難治性腹圧性尿失禁患者を対象としており、FDA ガイドラインを参考に「尿失禁量が 50% 以上低下した患者」をレスポナーと

定義し、そのレスポナーの割合を主要評価項目と設定した。

副次評価項目

1) ベースラインから投与 2 週後, 4 週後, 12 週後, 26 週後, 38 週後及び 52 週後の 24 時間パッドテストによる尿失禁量の減少率が 50% 以上であった患者 (レスポナー) の割合, 2) ベースライン, 投与 2 週後, 4 週後, 12 週後, 26 週後, 38 週後, 52 週後及び最終評価時の 24 時間パッドテストによる尿失禁量

3) ベースラインから投与 2 週後, 4 週後, 12 週後, 26 週後, 38 週後, 52 週後及び最終評価時の 1 日あたりの尿失禁回数の減少率が 50% 以上であった患者 (レスポナー) の割合, 4) ベースライン, 投与 2 週後, 4 週後, 12 週後, 26 週後, 38 週後, 52 週後及び最終評価時の 1 日あたりの尿失禁回数, 5) ベースライン, 投与 2 週後, 4 週後, 12 週後, 26 週後, 38 週後, 52 週後及び

最終評価時の1日あたりの尿パッド枚数6) ベースライン, 投与26週後, 52週後, 最終評価時の尿失禁症状QOLスコア, 7) ベースライン, 投与26週後, 52週後及び最終評価時の治療満足度, 8) ベースライン, 投与2週後, 4週後, 12週後, 26週後, 52週後及び最終評価時の以下の尿流動態検査値, 9) ベースライン, 投与12週後, 26週後, 52週後及び最終評価時の経直腸的造影超音波検査による投与領域の血流, 10) ベースライン, 投与2週後, 26週後, 52週後及び最終評価時の骨盤MRIによる投与した脂肪組織の確認である。

II. 治験の経過

2015年11月より2018年3月までに4大学で症例の同意を得て本登録が登録された症例は45例で目標症例数に到達した。

獨協医科大学排泄機能センターを治験の目的に受診した患者は22例であった。そのうち8例に同意取得し、治療を行い、14例は中止した。中止例の内訳は、基準外7例(切除断端陽性, 高度悪性癌3例, 感染(梅毒)陽性1例, 保存療法で改善3例), 脂肪採取困難(痩せすぎ)2例, 途中での参加辞退5例であった。

同意を得て本登録を得、治療を開始した8例の内訳

(平均±SD)は, 年齢 69.8 ± 7.8 歳, 体重 66.7 ± 9.4 kgであった。排尿日誌の結果(1日平均)は, 尿パッド枚数 4.3 ± 2.1 枚, 尿失禁量 175.7 ± 71.2 gであった。現在治療経過観察中である。

参考文献

- 1) Kaga K, Inoue KI, Kaga M, et al : Expression profile of urothelial transcription factors in bladder biopsies with interstitial cystitis. *Int J Urol* **24** : 632-638, 2017.
- 2) Inoue KI, Kishimoto S, Kaga K, et al : Autologous and heterotopic transplantation of adipose stromal vascular fraction ameliorates stress urinary incontinence in rats with simulated childbirth trauma. *Regenerative Therapy* **8** : 9-14, 2018.
- 3) Shimizu S, Yamamoto T, Nakayama S, et al : Design of a single-arm clinical trial of regenerative therapy by periurethral injection of adipose-derived regenerative cells for male stress urinary incontinence in Japan : the ADRESU study protocol. *BMC Urol* **17** : 89, 2017.