

【13】

氏 名	たて の ひろ み 館 野 広 美
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第657号
学位授与の日付	平成27年3月4日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (内科学（神経）)
学位論文題目	Amantadine can ameliorate lower urinary tract dysfunction and nocturnal polyuria in patients with Parkinson disease and vascular parkinsonism （アマンタジンはパーキンソン病および血管性パーキンソニズム患者の下部尿路機能障害および夜間多尿において有用である）
論文審査委員	(主査) 教授 下 田 和 孝 (副査) 教授 濱 口 眞 輔 教授 安 西 尚 彦

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

アマンタジンはパーキンソン病 (Parkinson disease : PD) および血管性パーキンソニズム (vascular parkinsonism : VP) 患者の治療薬の一つである。これらの患者は下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms : LUTS) や夜間多尿 (nocturnal polyuria : NP) を合併することが多い。

【目 的】

本研究ではPDまたはVPの患者のLUTSやNPといった排尿症状に対するアマンタジンの効果を検討した。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学および千葉大学の倫理委員会にて承認を受け、対象患者にインフォームド・コンセントを取得した上で行った。パーキンソニズムを有する患者22人を対象とし、内訳は男女比11 : 11、平均年齢72.5±6.4 (標準偏差 [SD]) 歳であり、PD 13人 (Hoehn-Yahr 重症度 平均2.78)、VP9人であった。PDおよびVPの診断は臨床症状、MRI、心筋MIBGシンチグラフィ、パーキンソン病治療薬に対する反応性を用いて行った。重度の認知障害、うつ病/精神疾患、糖尿病、脊椎疾患、前立腺肥大症といった下部尿路機能に影響を与える疾患、下部尿路症状に対する治療介入例は除外した。

アマンタジン150mg/日投与前、投与1ヶ月後に排尿症状の質問表、排尿日誌、残尿測定を行い、

効果が不十分な症例に対してアマンタジン投与量を300mg/日に増量し、再評価した。

アマンタジンの投与前後のLUTS、膀胱容量や残尿量の比較は対応のある t 検定（パラメトリック）またはウィルコクソン符号付順位和検定（ノンパラメトリック）を用いた。また両群間における頻度の比較は χ^2 検定を用いた。P<0.05を有意とした。

【結 果】

アマンタジン投与前、蓄尿症状は59.1-86.4%にみられ、PDよりもVPの患者で多い傾向が認められた。昼間排尿回数、夜間排尿回数、尿意切迫感、切迫性尿失禁の平均値は各々、 9.07 ± 0.64 回、 2.89 ± 0.24 回、 24.2 ± 6.69 回/週、 15.1 ± 9.94 回/週であった。排出症状、排尿後症状も18.2-36.4%にみられ、VPの患者で多い傾向であった。1回排尿量は 145.6 ± 12.6 mlと少なく、残尿量は 12.5 ± 6.30 mlと正常であった。

アマンタジン150mg/日投与後、昼間排尿回数、夜間排尿回数、尿意切迫感、切迫性尿失禁の平均値は各々、 6.9 ± 0.42 回、 1.97 ± 0.21 回、 13.0 ± 3.58 回/週、 14.2 ± 10.2 回/週と有意に減少し、蓄尿症状は不変または改善した。1回排尿量は 174.1 ± 11.3 mlと増大した。排尿症状、排尿後症状も不変、または改善した。NP（N=8）は6人の患者で改善した。副作用が出現した者はいなかった。

アマンタジン300mg/日投与後（N=8）、昼間排尿回数、夜間排尿回数、尿意切迫感、切迫性尿失禁の平均値は各々、 6.90 ± 0.33 回、 1.69 ± 0.10 回、 5.88 ± 1.61 回/週、 2.31 ± 0.61 回/週であった。1回排尿量は 180.2 ± 15.0 mlと増大傾向であり、残尿量は15.0mlと不変であった。NP（N=4）は2人の患者で改善した。副作用として幻覚が1人、顔のほてり感が2人にみられた。

【考 察】

本研究はアマンタジンがPDおよびVP患者におけるLUTSおよびNPを改善することを初めて報告したものである。また両患者群間でのLUTSおよびNPの異同について初めて評価し得たものである。具体的には蓄尿症状の昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感を軽減するだけでなく、排出症状として排尿困難感を軽減させ、1回排尿量を増大し、残尿量は不変であった。これらよりアマンタジンは蓄尿機能のみだけでなく排尿機能も改善することで、LUTSの各症状を軽減すると考えられた。またアマンタジンが両患者群間でNPも改善したことから、蓄尿症状のNPの改善には夜間頻尿の改善も寄与していると考えられた。

PDおよびVP患者におけるLUTSでは、蓄尿症状の他、排尿症状がVP患者群でより多い傾向があった。中枢神経系に蓄尿機能および排尿機能に関連した部位が存在することが報告されており、VP患者に見られるLUTSの特徴は脳血管病変の多様性に由来すると推察された。

アマンタジンの薬理作用はドパミン作用賦活、NMDA型グルタミン酸受容体阻害、ノルアドレナリン作用賦活、セロトニン作用賦活、オピオイド受容体阻害、コリン作動性受容体の阻害と多岐にわたる。これらの作用は視床下部および下垂体ホルモンの産生量やその概日リズムに影響を及ぼし、下部尿路機能にも作用するとされる。アマンタジンによるLUTSおよびNPの改善はこれらの多様な作用に起因すると考えられた。

【結 論】

アマンタジンはVPおよびPD患者において従来報告されてきた運動機能障害だけでなく、LUTSおよびNPに対し有用である。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

アマンタジンはパーキンソン病 (Parkinson disease : PD) および血管性パーキンソニズム (vascular parkinsonism : VP) 患者の治療薬の一つである。PDおよびVPの患者は下部尿路症状 (lower urinary tract symptoms : LUTS) や夜間多尿 (nocturnal polyuria : NP) を合併することが多い。申請論文ではこれらの患者のLUTSやNPといった排尿症状に対するアマンタジンの効果を検討することを目的として、パーキンソニズムを有する患者22人を対象とし、アマンタジン投与前後の排尿症状の質問表、排尿日誌、残尿測定を行い、評価した。結果、1) アマンタジンは蓄尿症状の昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感を軽減するだけでなく、排出症状として排尿困難感を軽減させること、2) アマンタジン投与により昼間および夜間の一回排尿量の増大を認める一方で、残尿量は不変であること、3) アマンタジン投与による副作用は150mg投与群ではみられず、300mg投与群において8人中3人でみられたが、抗コリン薬投与時にみられる重度の口渇や認知機能障害はみられなかったことを明らかにしている。これらの結果から、アマンタジンはVPおよびPD患者において従来報告されてきた運動機能障害だけでなく、LUTSおよびNPに対し有用であると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、千葉大学、獨協医科大学等の複数の施設から集められた症例を用いて、LUTSおよびNPに対する一般的な評価法である、問診、排尿日誌、超音波による残尿測定を行ってアマンタジンの効果を評価し解析している。適切な対照群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

アマンタジンがPDおよびVPを有する患者の運動機能障害を改善することは報告されてきたが、非運動症状であるLUTSやNPに対する効果やその作用機序については明らかではない。申請論文では、これまで評価されることがなかったLUTSやNPについてアマンタジン投与前後における臨床像を明らかにすると共に副作用についての評価を行うことで、これまで副作用や原疾患の悪化が多いとされてきた抗コリン薬以外の蓄尿障害治療薬としての有用性を初めて示している。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、検討し得るに足る症例を、適切な対照群の設定の下、的確な評価法と統計解析を用いて、蓄尿症状および排尿症状の推移を比較しアマンタジンの有効性を示している。そこから導き出された結論は論理的に矛盾するものではなく、また、神経学、泌尿器学、薬理学など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では、パーキンソン病治療薬として用いられてきたアマンタジンをPDやVPといったパーキンソニズムを呈する患者群の排尿障害に対する治療に用いて、その有用性および副作用を示している。これは、これまで十分な検討がされず、治療法の確立されていないパーキンソニズムを呈する疾患群だけでなく、神経疾患由来の排尿障害に対する研究にも一助となる大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は臨床神経学や神経生理学の理論を学び実践した上で、作業仮説を立て、実験計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域での学会発表を経て医学誌への掲載が承認されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で希少性の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士（医学）の学位授与に相応しいと判定した。

（主論文公表誌）

Dokkyo Journal of Medical Sciences

42 : 21-29, 2015