

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：32651

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10633

研究課題名(和文) 間質性膀胱炎におけるハンナー病変の病態解明と新規バイオマーカーの探究

研究課題名(英文) Pathophysiology and urine markers of interstitial cystitis

研究代表者

古田 昭 (Furuta, Akira)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90349613

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：間質性膀胱炎(IC)と過活動膀胱炎(OAB)の臨床症状は類似しており、膀胱の炎症がどちらの病態にも関与していることが近年報告されている。したがって、これらの疾患を正確に鑑別することは重要であり、適切な治療にも繋がる。そこで、IC患者とOAB患者の尿中炎症性サイトカイン・ケモカイン・増殖因子を比較検討した。IC患者はOAB患者と比較して、膀胱に炎症が強いことが推察された。また、血管新生促進物質であるVEGFならびに抑制物質であるCXCL10がIC患者で有意に増加しており、これら血管新生を調整するケモカイン・増殖因子がICの病態に関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Chronic inflammatory condition seems to be a shared characteristic in patients with interstitial cystitis (IC) and overactive bladder (OAB). Thus, we measured forty inflammatory urine markers in IC patients with or without Hunner lesions (HIC and NHIC, respectively) and OAB patients. VEGF, IL-1, IL-6 and chemokines including CCL2, CCL5, CXCL1, CXCL8 and CXCL10 were significantly increased in HIC and NHIC patients compared with OAB patients. The significant increases in CXCL8 and CXCL10 were also found in HIC patients compared with NHIC patients. However, there were no significant differences in the other urine markers among the groups. Area under the curves for VEGF, CXCL10, CXCL8, IL-1, CCL5, CCL2, IL-6 and CXCL1 to detect IC in these patients were 0.87, 0.86, 0.81, 0.80, 0.80, 0.71, 0.66 and 0.50, respectively. In conclusion, the increases in angiogenesis-associated proteins such as VEGF and CXCL10 may pathophysiologically be important for the development of IC.

研究分野：排尿障害

キーワード：間質性膀胱炎 過活動膀胱 尿中マーカー 病態

1. 研究開始当初の背景

間質性膀胱炎とは膀胱の非特異的慢性炎症を認める疾患と定義されているが、クローン病や潰瘍性大腸炎といった腸の慢性炎症性疾患と同様に明らかな病因が未だ特定されていない。間質性膀胱炎のなかで、ハンナ病変を認める症例は頻尿や膀胱痛が強く、2015年より難病に指定されている。患者数が欧米では10万人あたり200-300人程度と報告されており、わが国でも増加傾向にある¹⁾。

2. 研究の目的

(1) 間質性膀胱炎(IC)と過活動膀胱炎(OAB)の臨床症状は類似しており、膀胱の炎症がどちらの病態にも関与していることが近年報告されている。したがって、これらの疾患を正確に鑑別することは重要であり、適切な治療にも繋がる。そこで、IC患者とOAB患者の尿中炎症性サイトカイン・ケモカイン・増殖因子を比較検討した。

(2) ハンナ型と非ハンナ型間質性膀胱炎(HIC、NHIC)患者にしばしば認められる頻尿や膀胱痛の病態を解明するため、膀胱生検組織の炎症、血管新生、線維化、上皮剥離とIC症状スコア(OSSI)、IC問題スコア(OSPI)、VAS疼痛スコアの相関を検討した。

(3) 以前われわれは類似した臨床症状を呈する間質性膀胱炎(IC)と過活動膀胱(OAB)の鑑別に有用な尿中マーカーを報告した。今回、ハンナ型間質性膀胱炎(HIC)患者の診断ならびに治療前後において、それら尿中マーカーの有用性を検討した。

3. 研究の方法

(1) 継続加療中のハンナ型IC(HIC)患者30例、非ハンナ型IC(NHIC)患者30例、年齢と性別をマッチさせたOAB患者28例を対象とした。ICの診断はアジアIC診療ガイドラインに従った。また、OAB患者にはICの既往、尿路感染症、尿路悪性腫瘍などは認められなかった。40種類の代表的尿中炎症性サイトカイン・ケモカイン・増殖因子をMilliplex immunoassay kitを用いて測定し、ノンパラメトリックANOVA検定を用いて3群間で比較検討した。また、IC患者とOAB患者におけるICの診断効率に関して、Receiver Operating Characteristic(ROC)曲線を用いて検討した。

(2) 対象はすべて女性で、HIC患者12例、NHIC患者12例、年齢をマッチさせた対照患者12例より膀胱組織を採取し、necrotic factor- α (TNF- α)、mast cell tryptase(MCT)、vascular endothelial growth factor(VEGF)、CD31、transforming growth factor- β (TGF- β)、SLUG(上皮間葉移行マーカー)、E-cadherinの免疫染色とMasson trichrome染色を施行した。Image Jソフトを用いて、

組織全体に対する染色部位(TNF- α 、mast cell tryptase、VEGF、CD31、TGF- β 、SLUG、E-cadherin)あるいは筋層内における染色部位(Masson trichrome)の割合を算出した。また、これら染色部位の割合とOSSI、OSPI、VASスコアの相関を検討した。

(3) 電気焼灼術前のHIC患者27例、OAB患者20例より、IC質問票(OSSI、OSPI)とVASスコア、ICとOABの鑑別に有用な8種類の尿中マーカー(VEGF、CXCL10、CXCL8、CXCL1、CCL2、CCL5、IL-1 β 、IL-6)をそれぞれ測定した。また、HIC患者に関して、電気焼灼術6ヶ月後と12ヶ月後にもIC質問票、VASスコア、尿中マーカーを測定した。

4. 研究成果

(1) HIC群とNHIC群はOAB群と比較して、尿中VEGF、IL-1 β 、IL-6、CCL2、CCL5、CXCL1、CXCL8、CXCL10が有意に増加していた。また、HIC群はNHIC群と比較して、尿中CXCL8とCXCL10が有意に増加していたが、その他の尿中マーカーに関して、各群間で有意差は認められなかった。また、VEGF、CXCL10、CXCL8、IL-1 β 、CCL5、CCL2、IL-6、CXCL1のROC曲線下面積はそれぞれ0.87、0.86、0.81、0.80、0.80、0.71、0.66、0.50であった。以上より、IC患者ではOAB患者と比較してIL-1 β やIL-6などの炎症性マーカーが有意に増加しており、ICの方がより膀胱の炎症が強いことが推察された。また、血管新生促進物質であるVEGFならびに抑制物質であるCXCL10がIC患者で有意に増加しており、これら血管新生を調整するケモカイン・増殖因子がICの病態に関与している可能性が示唆された。

(2) HIC群、NHIC群は対照群と比較して、TNF- α 、VEGF、CD31、TGF- β 、SLUGの発現が有意に増加していた。また、HIC群はNHIC群、対照群と比較して、MCTとcollagenの発現が有意に増加しており、E-cadherinの発現は有意に低下していた。さらに、CD31の発現とOSSI($r=0.81$)、OSPI($r=0.76$)、VASスコア($r=0.76$)の間に強い正の相関が認められた。以上より、IC患者において膀胱内血管新生が頻尿や膀胱痛に深く関与しており、膀胱内血管新生の抑制が臨床症状のコントロールに有用である可能性が示唆された。

(3) HIC群はOAB群と比較して、OSSI、OSPI、VASスコア、尿中VEGF、CXCL10、CXCL8、CXCL1値の有意な増加を認めた。VEGF、CXCL10、CXCL8、CXCL1のROC曲線下面積はそれぞれ0.87、0.82、0.81、0.70であった。また、OSSI、OSPI、VASスコアと尿中VEGF、CXCL10、CXCL8、CXCL1値との間に有意な正の相関を認めたが、尿中CCL2、CCL5、IL-1 β 、IL-6値との間に有意な相関は認められなかった。次に、HIC群に関して、術6ヶ月後と術12ヶ月後のOSSI、OSPI、VASスコアは術前のスコアと比

較して有意に低下していたが、8種類の尿中マーカーはすべて術前後において有意な変化は認められなかった。以上より、尿中 VEGF、CXCL10、CXCL8、CXCL1 は HIC 患者の診断に有用であり、下部尿路症状や膀胱痛との間に正の相関が認められた。一方、電気焼灼術後にこれら尿中マーカーと臨床症状との間に相関が認められなかったことから、電気焼灼術は IC の病因を除去していない可能性が示唆された。

<引用文献>

1) Leppilahiti M, J Urol 174:581, 2005.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

- 1) Furuta A, Suzuki Y, Kimura S, Koike Y, Egawa S, Yoshimura N. Efficacy of combination therapy of α_3 -adrenoceptor stimulation and muscarinic acetylcholine receptor blockade in rats with bladder overactivity. *Int J Urol*, 査読有, 23: 425-30, 2016.
DOI: 10.1111/iju.13066.
- 2) Furuta A, Yamamoto T, Suzuki Y, Gotoh M, Egawa S, Yoshimura N. Comparison of inflammatory urine markers in patients with interstitial cystitis and overactive bladder. *Int Urogynecol J*, 査読有, 2018, in press, DOI:1007/s00192-017-3547-5.
- 3) Furuta A, Yamamoto T, Igarashi T, Suzuki Y, Egawa S, Yoshimura N. Bladder wall injection of mesenchymal stem cells ameliorates bladder inflammation, overactivity and nociception in a chemically induced interstitial cystitis-like rat model. *Int Urogynecol J*, 査読有, 2018, in press, DOI:10.1007/s00192-018-3592-8.
- 4) Furuta A, Yamamoto T, Suzuki Y, Gotoh M, Egawa S, Yoshimura N. Comparison of inflammatory urine markers in patients with interstitial cystitis and overactive bladder. *Int Urogynecol J*, 査読有, 2018, in press, DOI: 10.1007/s11255-018-1835-8.

[学会発表](計16件)

- 1) Furuta A, Analysis of multiple urine markers for the detection of interstitial cystitis/bladder pain syndrome in patients with lower urinary tract symptoms, 31st European Association of Urology, 2016/3/13

- 2) 古田 昭, サイトカイン・増殖因子のマルチプレックスアッセイを用いた間質性膀胱炎に特異的な尿中バイオマーカーの検討, 第104回日本泌尿器科学会総会, 2016/4/23
- 3) 古田 昭, 下部尿路閉塞ラットを用いたタダラフィルとタムスロシンの併用療法に関する検討, 第104回日本泌尿器科学会総会, 2016/4/25
- 4) Furuta A, Urinary chemokines as predictors of interstitial cystitis/bladder pain syndrome in patients with lower urinary tract symptoms, 111st American Urological Association, 2016/5/9
- 5) Furuta A, Differential expression of urinary chemokines in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic bacterial cystitis, 14th Urological Association of Asia, 2016/7/22
- 6) Furuta A, Analysis of urine markers in patients with interstitial cystitis/bladder pain syndrome and chronic bacterial cystitis, 46th International Continence Society, 2016/9/15
- 7) 古田 昭, PDE5 阻害薬と α_1 遮断薬の作用機序に関する最近の知見, 第81回日本泌尿器科学会東部総会, 2016/10/8
- 8) 古田 昭, 間質性膀胱炎と慢性細菌性膀胱炎の尿中サイトカイン・ケモカイン・増殖因子の比較検討. 第23回日本排尿機能学会, 2016/12/7
- 9) Furuta A, Time-dependent changes in urine markers in patients with interstitial cystitis, 32nd European Association of Urology, 2017/3/27
- 10) Furuta A, Urine markers of interstitial cystitis / bladder pain syndrome, 105 回日本泌尿器科学会総会, 2017/4/21
- 11) 古田 昭, 間質性膀胱炎に対する膀胱水圧拡張術あるいは電気焼灼術前後における尿中炎症性サイトカインの経時的変化に関する検討, 105 回日本泌尿器科学会総会, 2017/4/21
- 12) Furuta A, Analyses of urine markers in patients with interstitial cystitis before and after fulguration or hydrodistention, 112nd American Urological Association, 2017/5/13
- 13) Furuta A, Comparison of inflammatory urine markers in patients with interstitial cystitis and overactive bladder, 47th International Continence Society, 2017/9/15
- 14) 古田 昭, 過活動膀胱と間質性膀胱炎の病態, 第82回日本泌尿器科学会東部総会, 2017/9/17

- 15) 古田 昭, 間質性膀胱炎と過活動膀胱の尿中炎症性サイトカイン・ケモカイン・増殖因子の比較検討, 第 24 回日本排尿機能学会, 2017/9/29
- 16) Furuta A, Analyses of inflammatory urine markers in patients with interstitial cystitis and overactive bladder, 37th Society International Urology, 2017/10/22

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称：間質性膀胱炎鑑別用マーカー及びその用途

発明者：山本徳則、古田 昭

権利者：山本徳則、古田 昭

種類：特許

番号：特許願 2016-212310 号

出願年月日：平成 28 年 10 月 28 日

国内外の別：国内

取得状況 (計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古田 昭 (FURUTA Akira)

東京慈恵会医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90349613

(2) 研究協力者

山本 徳則 (YAMAMOTO Tokunori)

名古屋大学医学系研究科・特任教授

吉村 直樹 (YOSHIMURA Naoki)

ピッツバーグ大学・医学部・教授

頼川 晋 (EGAWA Shin)

東京慈恵会医科大学・医学部・教授

鈴木 康之 (SUZUKI Yasuyuki)

東京都リハビリテーション病院・診療部・副院長