

第4回 HTLV-1 研究会、2011年9月
18日～19日 東京

16) 齊藤峰輝、田中礼子、田中勇悦

HTLV-1 関連脊髄症(HAM)における
HBZ 遺伝子発現の意義 第23回日
本神経免疫学会学術集会、2011年9
月 東京

17) 山田洋介、大塚紀幸、大平洋、辻野一
三、深谷進司、外丸詩野、石津明洋
Pulmonary veno-occlusive disease
(PVOD) の一剖検例 第16回血管病
理研究会 2011年9月、神戸

18) 手塚健太、上野孝治、荀潤澤、竹之内
徳博、田中正和、藤澤順一: HTLV-1 感
染ヒト化マウスにおける欠損型プロ
ウイルスの解析 第70回日本癌学会
学術総会、2011年10月5日、名古屋

19) Ishihara M., Araya N., Sato T.,
Utsunomiya A., Yamano Y.,
Nakamura Y., Nakagawa H., Ueda
K. Quantitative proteome profiling
to identify biomarkers for Human
T-lymphotropic virus type-1
associated disease. 第70回日本癌学
会学術総会、2011年10月、名古屋

20) 竹之内徳博、佐藤輝明、中川正法、手
塚健太、日下博文、藤澤順一 HAM
患者 CD8 陽性 T 細胞における TSLC1
発現の解析 第16回神経感染症学会
学術集会 2011年11月4日 東京

21) Sato T., Muto M., Araya N., Kojo S.,
Maekawa R., Utsunomiya A., Seino
K., Yamano Y. Frequency and
functional significance of $\gamma\delta$ T cells
in HTLV-1-infected individuals.

(HTLV-1 感染者におけるガンマデ
ルタ T 細胞の頻度および機能的重要
性). 第40回日本免疫学会学術集会
2011年11月27日 千葉

22) Araya N., Sato T., Utsunomiya A.,
Ando H., Yagishita N., Kannagi M.,
Tanaka Y., Yamano Y. The
molecular mechanism in the
plasticity of HTLV-1 infected
CD4+CD25+CCR4+ T-cells through
HTLV-1 in HAM/TSP. 第40回日本
免疫学会学術集会 2011年11月27
日 千葉

23) 山口まどか、一條加奈、飯沼千景、脇
雅、川上愛、佐々木直美、外丸詩野、
笠原正典、石津明洋 自己血管内皮細
胞反応性血管炎惹起性 T 細胞の認識
分子の同定 第40回日本免疫学会総
会・学術集会、2011年11月、千葉

24) 外丸詩野、山田洋介、木内隆之、丸川
活司、松野吉宏、黒田徹、石津明洋、
笠原正典 プロテアソームサブユニ
ット $\beta 5t$ の胸腺腫における発現 第
57回日本病理学会秋期特別総会
2011年11月 東京

25) 山野嘉久 基調発表および議事進行
(1) HAM 患者ウェブ登録システムの
内容とコホート研究の進め方につ
いて
(2) サンプルセンターの内容と連携
体制の構築について
(3) 治療実態調査の結果ご報告と今
後の課題
(4) 国際共同臨床試験の内容
(5) 新規医薬品開発研究の進展状況
平成23年度厚生労働省科学研究費補
助金 難知性疾患克服研究事業

- 「HAM の新規医薬品開発に関する研究」平成 23 年度第 1 回班会議 2012 年 1 月 24 日 東京
- 26) 山野嘉久 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の新規医薬品開発に関する研究 HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会 2012 年 3 月 3 日 東京
- 14) 笠井宏委、伊豆津美和、川島弓枝、風見葉子、松嶋由紀子、青谷恵利子 医師主導治験における治験調整事務局業務の標準化・効率化に関する研究 日本臨床薬理学会 2011 年 12 月 3 日 浜松市
- 15) 牛谷真由美、青谷恵利子、川上温子、坪井沙絵、竹内正弘、紀川純三、藤原恵一 国際共同臨床試験の試験薬輸入の支援 日本臨床薬理学会 2011 年 12 月 3 日 浜松市
- 16) 宮田かおる、牛谷真由美、青谷恵利子、竹内正弘、藤原恵一 研究者主導臨床試験におけるモニタリングの実践 第一報 日本臨床試験研究会第 3 回学術集会 2012 年 2 月 23 日 福岡市
- 17) 川島弓枝、笠井宏委、伊豆津美和、風見葉子、松嶋由紀子、青谷恵利子 医師主導治験における治験調整事務局業務の標準化・効率化に関する研究 - 実施医療機関の実施体制調査報告 - 日本臨床試験研究会第 3 回学術集会 2012 年 2 月 23 日 福岡市
- 18) 藤原一男 HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) について 宮城県 HTLV-I 母子感染対策研修会 2012 年 3 月 19 日 仙台市
- 講演
- 1) 山野嘉久 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) における免疫異常 第 1103 回京都大学ウイルス研究所セミナー 2011 年 4 月 4 日 京都
- 2) 山野嘉久 ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) の現状について 神奈川難病相談・支援センター主催 医療講演会・相談会 2011 年 5 月 15 日 横浜
- 3) 山野嘉久 HTLV-1 ウィルスと母子感染 世田谷区産婦人科医会主催 学術講演会 2011 年 5 月 19 日 東京
- 4) 山野嘉久 HAM の免疫病態 東京大学医科学研究所 GCOE 「疾患医科学ミニシンポジウムシリーズ」 第 3 回『HTLV-1 と疾患～成人 T 細胞白血病 (ATL) と HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態解明の進歩と治療の現状～』 2011 年 5 月 20 日 東京
- 5) 山野嘉久 第 17 回国際無菌生物学シンポジウム・第 34 回国際医学微生物生態学会主催 合同会議特別企画 市民公開シンポジウム「ウイルスと白血病－白血病克服に向けて」 パネルディスカッション司会 2011 年 5 月 22 日 横浜市
- 6) 山野嘉久 ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) と HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) について－国の総合対策の内容、および臨床や研究の取り組み－ 聖マリアンナ医科大学病院メディカルサポートセンター主催 医療従事者対象 第 75 回難病研修会 2011 年 6 月 28 日 川崎市

- 主催 2012年2月11日 大阪府大阪市
- 7) 青谷恵利子 がん臨床試験の特徴: コメディカルとCRCの視点より 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会、教育講演30 2011年7月23日 横浜市
 - 8) 山野嘉久 HTLV-1の母子感染予防対策について 平成23年度神奈川県母子保健対策検討委員会 2011年9月6日 横浜市
 - 9) 山野嘉久 難病対策に関連する制度HTLV-1対策について 平成23年度特定疾患医療従事者研修 国立保健医療科学院主催 2011年10月24日 埼玉県和光市
 - 10) 山野嘉久 HTLV-1の母子感染予防対策について 母子学術研修会 横須賀市主催 2011年10月25日 神奈川県横須賀市
 - 11) 山野嘉久 HTLV-1をHAMについてもっと知りましょう 第1回HTLV-1医療講演会・交流会 2011年12月11日 鹿児島県鹿児島市
 - 12) 山野嘉久 HTLV-1総合対策を踏まえた診療体制の整備とHAMの研究について 第14回Marianna Research Council (MRC) 2011年12月22日 神奈川県川崎市
 - 13) 山野嘉久 HTLV-1総合対策とHAMについて HTLV-1ウイルスとATL、HAM医療講演会 NPO法人「日本からHTLVウイルスをなくす会」厚生労働省科学研究費補助金がん臨床研究事業「HTLV-1キャリア・ATL患者に対する相談機能の強化と正しい知識の普及の促進」研究班 共同
 - 14) 山野嘉久 ヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV-1)の基礎知識とキャリアの相談について HTLV-1感染症に関する相談検査講習会 山梨県福祉保健部主催 2012年3月15日 山梨県甲府市
- G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
- 1) 特願 2008-274514、発明者:山野嘉久、新谷奈津美、HTLV-I関連脊髄症を治療または予防するための医薬、およびHTLV-I関連脊髄症の患者に対する抗体療法の効果を予測する方法
 - 2) 特願 2011-268019、発明者:山野嘉久、安藤仁、佐藤知雄、出願年月日(2011年12月7日)、HTLV-1関連脊髄症を治療または予防するための医薬および前記医薬を用いた抗体療法の治療効果の確認方法
 - 3) 特願 2011-226209、中村龍文、HTLV-I関連脊髄症の予防または治療剤(特許出願中)
 - 4) 特願 2011-269262、中村龍文、排尿障害の予防・治療剤(特許出願中)
 - 5) 特開 2007-277223、中村龍文、HTLV-I関連脊髄症の予防・治療剤およびアポトーシス促進剤(特許出願中)

HAM のクリニカル・クエスチョン (案)

<臨床評価・検査方法>

- ・重症度をどのように評価するか
- ・疾患活動性をどのように評価するか
- ・治療効果をどのようにして評価するか

<治療>

ステロイドパルス、ステロイド内服、インターフェロン α による治療に関して、

- ・治療は有効か
- ・どのような患者が適応となるか
- ・どのように使用するか（経過、病期、検査所見に基づいた用法、用量は）
- ・障害の進行防止に有効か
- ・どれくらいの期間使用するか
- ・中止基準は存在するか
- ・副作用とその予防方法

<対症療法>

- ・排尿障害をどのように評価・治療するか
- ・排便障害の治療方法
- ・しびれや痛みに対する治療方法
- ・痙性の治療方法
- ・リハビリテーションの方法について

III. 分担研究報告

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の患者登録システムの構築と 診断・治療の実態及びその経過に関する観察研究

研究協力者 八木下尚子

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 講師

研究要旨： HTLV-1 関連脊髄症（HAM）は、進行性の歩行障害や膀胱直腸障害を来す稀な難治性疾患である。HAM の治療はいまだ確立されていないのが現状で、これは HAM 患者が様々な医療機関に点在し、その情報が集約されないことが原因となっている。そこで本研究では、HAM 患者の情報収集、症例集積性の向上、HAM 患者の生活や治療、経過の実態解明などを実現するために HAM 患者登録システムを構築してコホート研究を実施し、確証ある有効な治療法の確立と新規治療薬の開発のための基盤とすることを目的とする。

目標症例数を 300 症例と設定し、HAM ねっと患者登録センターよりウェブサイトおよび広報用チラシによる登録希望患者を募ったところ、開始より約 2 ヶ月の時点で約半数に達する 166 名の登録希望患者を得ることに成功した。このうち 43 名より文書同意、有効回答が得られ、登録患者として登録した。登録患者は男性:女性が約 1 : 4 の割合で、その居住地は全国各地に分散していた。また年齢も 20 歳代から 80 歳代と様々な年代に分布していた。このように現時点ですでに全国規模で様々な背景の登録患者を募ることに成功し、本研究が HAM の病態を理解する上で強力なツールとなることが考えられた。今後これらの登録患者に対して継続的な聞き取り調査を実施することで、HAM の病態の本質に迫る自然経過や予後因子が明らかになるものと期待され、本研究が HAM 研究の基軸として関連分野におおいに貢献するものと考えられた。

A. 研究目的

ヒト T 細胞白血病ウイルス（HTLV-1）の感染者は全国で約 108 万人存在し、感染者の一部に難治性の HTLV-1 関連脊髄症（HAM）あるいは成人 T 細胞白血病（ATL）を発症することから、その対策は厚生行政の上でも重要課題であるといえる。これまで歴史的に本邦の研究者がこれら疾病の発見、病態研究などにおいて貢献してきたが、HAM の治療に関するエビデンスは未だ乏

しく、治療は混乱しているのが現状である。そのため、HAM の有効な治療法の確立と新規治療薬の開発が急務であるといえる。しかしながら、これを阻む大きな問題として、HAM は希少疾患であるため、患者が様々な医療機関に点在し、情報が効率的に集約されず、その病態形成過程や既存の治療薬の適切な投与方法およびその効果すら総合的に評価できていないことがあげられる。

そこで本研究では、HAM の新薬開発研究

と本格的な臨床試験実施体制を構築するための基盤となる症例集積性を高めたコホート研究を実施することを目的とする。

B. 研究方法

(1) 「HAM ねっと患者登録センター」事務局を設置し、全国の HAM と診断された方を対象とする HAM 患者登録ウェブサイト (<http://hamtsp-net.com/>) を制作し、電話、Fax および電子メールで登録資料の申し込みができるような体制を整備した (別添 1 「HAM ねっとウェブサイトについて」参照)。

(2) 様々な年代や環境の患者に対し、本研究内容の情報を効率的に提供するため、広範囲用チラシを作成し、下記にあげる方法で配布した (別添 2 「HAM ねっと [HAM 患者登録システム]のご案内」参照)。

- a 連携する全国規模の患者会に配布
- b 本研究の分担研究者及び研究協力者が診療する患者に配布
- c 本研究班が主催する HAM 関連の講演会で講演資料と合わせて配布

(3) 本人の自由意思で参加を希望する患者に、「HAM ねっと患者登録センター」事務局より、当該研究の目的、内容について記載された説明文書、同意文書および HAM の診断時期等を確認する登録票等の登録書類一式 (別添 3 「登録書類」参照) を郵送した。

(4) 「HAM ねっと患者登録センター」事務局は、文書同意が得られ、かつ HAM と診断された患者であることを書類で確認した候補患者を被験者として登録した。

さらに登録した患者に対して、下記項目 a~k の電話による聞き取り調査を行った (別添 4 「調査項目」参照)。

- a 患者背景 (氏名、生年月日、HAM と診断された時期、治療歴、既往歴、合併症の有無等)
- b 家庭環境及び生活状況 (職業、雇用形態、家族構成、同居家族、公的支援受給状況、各種制度への加入状況、障害者手帳の受領状況等)
- c SF36
- d IPEC
- e 納の運動障害重症度
- f OABSS
- g ICIQ - SF
- h I - PSS
- i N - QOL
- j HAQ
- k その他 HAM の症状および治療状態 (HAM の初期症状や症状発現時の年齢、発症要因と思われる事項等も含む)

<人権への配慮 (プライバシーの保護) >

本研究の実施については、聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会で承認されている (承認番号:第 2044 号)。「HAM ねっと患者登録センター」事務局に送付された患者情報は、個人情報管理者により連結可能匿名化の方法によって検体番号が付与される。データ類は、個人情報管理者が「本研究専用のコンピュータ」において管理し、同意書は鍵付の書棚で管理する。データ解析においては番号化された検体情報を用いることによって個人を特定できないようにし、被験者の秘密保護に十分配慮する。試験の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにし、また試験の目的以外に、試験で得られた被験者のデータを使用しない。これらの方法によってプライバシーの保護に十分な配慮を尽くす。

C. 研究結果

(3) 平成 24 年 3 月 1 日から全国の HAM 患者への広報活動、及び登録書類の申込みの受付を開始し、平成 24 年 5 月 7 日の時点で全国各地から 166 名の登録希望患者申込みがあった。申込み方法としては電話が 91 名と最も多く、次いで電子メール 70 名、Fax 5 名という順であった（表 1）。さらに、登録希望患者 166 名を居住地別に見ると、九州が 64 名と最も多く、次いで関東 43 名、近畿 29 名という順に多かった（表 2）。なお、居住地は以下の都道府県により分類した。北海道：北海道、東北：青森・岩手・秋田・山形・福島、北陸：新潟・富山・石川・福井、関東：茨城・栃木・群馬・埼玉・千葉・東京・神奈川、東山：山梨・長野、東海：岐阜・静岡・愛知、近畿：三重・滋賀・京都・大阪・兵庫・奈良・和歌山、中国：鳥取・島根・岡山・広島・山口、四国：徳島・香川・愛媛・高知、九州：福岡・佐賀・長崎・熊本・大分・宮崎・鹿児島・沖縄。

これら 166 名の登録希望患者に対して当該研究の目的、内容について記載された説明文書、同意文書および HAM の診断時期等を確認する登録票等の登録書類一式を郵送した。

表 1. 登録希望患者の申し込み方法別

申込み方法	登録希望患者数(人)
電話	91
メール	70
FAX	5
合計(人)	166

表 2. 登録希望患者の居住地別

居住地	登録希望患者数(人)
北海道	10
東北	4
北陸	4
東山	1

関東	43
東海	7
近畿	29
中国	4
四国	0
九州	64
合計(人)	166

(4) (3)にて郵送した登録書類一式に対して必要事項を記入し、「HAM ねっと患者登録センター」事務局へ返送された有効症例数は平成 24 年 5 月 7 日の時点で 43 症例あり、これを登録患者とした。この登録患者の男女比は、男性 9 名、女性 34 名であった（表 3）。また、居住地別に見ると、関東が 18 名と最も多く、次いで九州 11 名、近畿 6 名という順に多かった（表 4）。なお、居住地の都道府県による分類は(3)と同様とした。

登録患者の調査時の年齢をみると、50 歳代が 12 名と最も多く、次いで 60 歳代 11 名、70 歳代 10 名という順に多かった（表 5）。また、最も年齢の低い登録患者は 20 歳代であった（表 5）。HAM と診断された時期は、50 歳代が 11 名と最も多く、次いで 30 歳代、60 歳代が 10 名と多かった（表 6）。

登録患者の生活環境に関して、調査時の収入の有無をみると、収入有と回答した登録患者は全体で 16 名、収入無は 26 名であった（1 名は無回答）（表 7）。このときの年齢による内訳は表 7 に示すとおりであった。さらに調査時の公的支援の受給状況を見ると、受給有と回答した登録患者は 29 名、受給無は 5 名（うち 1 名は手続き中）であった（9 名は無回答）（表 8）。受給有と回答した登録患者のうち、障害年金を受給している登録患者は 14 名であった（表 8）。また、身体障害者手帳の受領状況に関しては、受領有と回答した登録患者は 32 名、受領無は 7 名であった（4 名は無回答）（表 9）。受領

有の登録患者のうち障害者手帳等級は表 9 に示すとおりであった。

この 43 名の登録患者のうち、14 名に対し電話による初回聞き取り調査を実施した。

表 3. 登録患者の男女別

性別	登録患者数(人)
男性	9
女性	34
合計(人)	43

表 4. 登録希望患者の居住地別

居住地	登録患者数(人)
北海道	3
東北	0
北陸	2
東山	0
関東	18
東海	2
近畿	6
中国	1
四国	0
九州	11
合計(人)	43

表 5. 登録患者の年齢別 (調査時)

年代	登録患者数(人)
20歳代	1
30歳代	0
40歳代	7
50歳代	12
60歳代	11
70歳代	10
80歳代	2
合計(人)	43

表 6. 登録患者の HAM 診断時年齢別

年代	登録患者数(人)
20歳代	1

30歳代	10
40歳代	7
50歳代	11
60歳代	10
70歳代	4
80歳代	0
合計(人)	43

表 7. 登録患者の収入の有無 (調査時)

年代	登録患者数(人)			合計
	収入有	収入無	無回答	
20歳代	1	0	0	1
30歳代	0	0	0	0
40歳代	2	5	0	7
50歳代	6	6	0	12
60歳代	8	3	0	11
70歳代	7	2	1	10
80歳代	2	0	0	2
合計(人)	16	26	1	43

表 8. 登録患者の公的支援受給状況 (調査時)

		登録患者数(人)
受給有	受給無	5
	障害年金	12
	年金	13
	障害年金+年金	2
	その他	2
無回答		9
合計(人)		43

表 9. 登録患者の身体障害者手帳の受領状況 (調査時)

		登録患者数(人)
受領有	受領無	7
	1級	4
	2級	22
	3級	5
	等級の記載なし	1

無回答	4
合計(人)	43

D. 考案

稀少な神経難病である HAM は、一般的に緩徐進行性で慢性に経過するとされているが、実際には数年以内で急速に症状が悪化する例や、数十年の経過でもほとんど症状が変化しない例などが存在し、その経過に個人差がある（佐藤、山野ら 投稿準備中）。このように HAM は多様な進行過程を示す疾患であるうえ、患者が様々な医療機関に点在しているためにその情報が散在していることから、HAM 病態形成の全貌は未だ不明なままである。本研究では「HAM ねっと患者登録センター」を設置し、この活動により HAM 患者の情報を集約させることを目指した。

(3) 本研究開を開始した3月から約2ヶ月经過した時点で、目標症例数 300 症例の約半数に達する 166 名より登録希望患者申し込みがあった（表 1）。このように短期間で多数の登録希望患者を得ることができた理由として、①HAM 患者登録ウェブサイトのみではなく、様々な年代や環境の患者に対しても広く周知できる広報用チラシを併用した点、②申し込み方法として電話、メール、Fax と様々な患者背景に対応できる手段を提供した点、③研究班班員および患者会と密に連携し、広報活動を行った点があげられる。特に②に関しては、表 1 に示すとおり電話による申し込みが全体の約 55%、メールによる申し込みが全体の約 42%であったことから、様々な申し込み手段を提供したことが、登録希望患者の多数獲得につながったことを示しているといえる。後の登録患者の年齢別をみると 50 歳代以降の登録患者が多数いることから（表 5）、インターネットやメールという手段よりも電話と

いう手段が依然有効であることが推察できる。

またこの登録希望患者 166 名の居住地別を見ると、もともと HTLV-1 の感染者が多いとされている九州のみに偏ることなく、その強弱はあるものの全国各地より登録希望患者が得られた（表 2）。これまでの HAM の疫学調査は少なく、数少ない報告でもその多くが地域偏向性の高いものであり、また前向きな観察研究ではなかった。本研究は全国規模での継続的な調査を可能とするものであり、HAM の病態を理解する上で強力なツールとなることが大いに期待された。

(4) 166 名の登録希望患者に「HAM ねっと患者登録センター」事務局より郵送した登録書類一式に対して、必要事項を記入の上返送された有効症例は 43 症例であった。この書類には同意書、HAM の診断時期等を確認する登録票、家庭環境および生活状況等を確認する調査票、主治医による記載欄があり、登録希望患者にとって決して準備に簡便な書類とはいえないが、本研究を開始した3月から約2ヶ月经過した時点で約 1/4 の登録希望患者からの回答が得られた。このことから、本研究の目的が登録を希望する患者にも正確に理解されており、本研究の最終目的である HAM の新薬開発研究と本格的な治験実施体制の構築が患者側からも希求されていることを示していると考えられる。

この 43 名の登録患者の性別による内訳をみると、男性約 20%、女性約 80%であった（表 3）。これまでの疫学調査で HAM の発症は女性に多いとされていたが、本研究の結果はこれに従うような分布を示した。また登録患者の居住地別をみても、登録希望患者同様、全国規模での分布となっており（表 4）、本研究の強力さを裏付ける結果となった。

登録患者の年齢別（表 5）および HAM 診断時年齢別（表 6）をみると、いずれも様々な年代に分布していることが明らかとなった。この様々な背景の登録患者 43 名に対して、電話による初回聞き取り調査を行う計画であるが（現時点では 14 名の登録患者に対して実施が終了している）、聞き取り調査項目の 1 つである「納の運動障害重症度」の推移を発症時点から調査し、まとめることで、HAM という疾患の自然経過を知ることができると考えられる。また患者によっては、途中段階で治療を受けていることが予想されるが、どのような治療がとられていたか、またそれによる経過への影響も明らかになると考えられ、この後の調査が非常に重要となることが考えられる。さらに、この自然経過の観察により、たとえば年齢や性別など HAM の症状を増悪させる因子を推測することも可能となることが考えられる。いずれにしてもこの「納の運動障害重症度」という調査項目 1 つをとってみても、後ろ向きの聞き取り調査ではあるものの、これまで全く未知であった HAM の自然経過を全国規模で明らかにすることが可能となることが考えられ、広く HAM の研究や治療法の開発に大いなる貢献をするものと期待された。

HAM の自然経過観察といった観点から考えると、これまで HAM の症状の評価には、一般的に「納の運動障害重症度」が広く用いられてきた。しかしながら、運動障害を評価するにあたって、この指標が HAM の症状を十分に反映するかは不明である。また国際的には運動障害の評価として IPEC が用いられることがあるが、納の運動障害重症度と IPEC のどちらがより HAM の症状を的確に表現し得る指標であるのかも明らかではない。本研究で実施する聞き取り調査では、この両者の指標による調査を行うこととしており、評価法によって運動

障害の違いが生じるのか、どちらの評価法が運動障害を評価するためにより適しているか等の結果が得られることが考えられ、HAM の病態の正しい理解につながるものと期待される。さらに HAM の症状は、この運動障害に限定されたものではなく、排尿障害、感覚障害、痛みなどと多岐にわたっている。したがって HAM の自然経過を総合的に評価するためには、運動障害の評価のみでは不十分である可能性が考えられる。このうち排尿障害はほとんどの患者に現れる症状であるため、HAM の自然経過を評価するためには排尿障害の評価も加算することが好ましいと考えられる。この排尿障害の評価には、いくつかの国際的な指標があり、どの指標が HAM 患者の排尿障害を的確に示すかについては全く不明である。そのため、本研究で実施する聞き取り調査では、国際的に用いられている OABSS、ICIQ-SF、I-PSS による調査を行うこととしており、運動障害の評価と同様に、どの評価法が排尿障害を評価するためにより適しているか等の結果が得られることが期待される。これに加え、聞き取り調査では感覚障害についての調査も行うこととしている。これら一連の聞き取り調査の結果を総合的に解析し、HAM の多岐にわたる症状を総合的に評価するために必要な指標が何であるかを抽出し、その評価項目を新たな HAM の病態評価のための指標として関連分野に提案していくことが、HAM の正確な自然経過観察のために必須であり、今後の HAM に関する研究推進のための喫緊の課題であるといえる。本研究はこの課題を解決するために十分な症例数に対して、一連の聞き取り調査を実施する予定としており、本研究が重要な位置づけとなると考えられる。

登録患者の収入の有無をみると、収入無の登録患者は全体の約 60%であった（表 7）。これを労働年齢に限定してみると、仮

に労働年齢を 20 歳代～50 歳代とした場合、収入無はこのうち約 55%であった。表 3 に示すとおり登録患者は女性が約 80%を占めているために約半数以上が収入無、すなわち労働していないという結果になったことも考えられるが、本来は労働を希望するが労働できない状況にあるといった背景がある可能性も否定できない。前述したとおり、患者によってはその症状に痛みも伴うことから、生活の質 (Quality of Life; QOL) がひどく阻まれる場合があると考えられる。本研究の聞き取り調査では QOL に関する調査も行うこととしているため、このような患者の生活背景を把握することが可能になると考えられる。この QOL の調査は、障害年金を受給している登録患者が全体の約 33% (表 8)、また障害者手帳を受領している登録患者が全体の約 74% (表 9) という結果が、公的支援として適切であるのかを判断するために必要な情報提供を可能にするものと考えられる。

E. 結論

本研究は、「HAM ねっと患者登録センター」事務局を設置し、文書同意が得られた HAM と診断された患者の登録、登録患者に対する電話での聞き取り調査を通じて、HAM の新薬開発研究と治験実施体制を構築するための基盤となる症例集積性を高めたコホート研究を実施するものである。

目標症例数 300 症例と設定したが、開始よりわずか 2 ヶ月で約半数の登録希望患者を募ることに成功した。さらにこのうち 43 名を登録患者として登録し、14 名に対する初回聞き取り調査を終了した。今後もこの活動を継続することにより、HAM の病態の自然経過およびその治療による影響、予後因子の推測、HAM の新たな病態評価法の抽出および提案が可能になると考えられる。

初回聞き取り調査までは後ろ向きの解析

となるが、さらに今後調査期間を 10 年として、年 1 回電話による聞き取り調査を継続することで、前向きに自然経過が総合的評価できると期待される。このような大規模な調査は、他に例がなく本研究の遂行が今後の HAM 研究の推進に大いに貢献するものと強く期待できる。

F. 研究発表

論文発表

- 1) Sato T., Araya N., Yagishita N., Ando H., Yamano Y. Host Immune System Abnormalities Among Patients with Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Associated Disorders. **T-Cell Leukemia**, 65-80/234, InTech, 2011.
- 2) Araya N., Sato T., Yagishita N., Ando H., Utsunomiya A., Jacobson S., Yamano Y. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) and Regulatory T Cells in HTLV-1-Associated Neuroinflammatory Disease. **Viruses**, 3: 1532-1548, 2011.
- 3) 山野嘉久、佐藤知雄、安藤仁、新谷奈津美、八木下尚子 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療法を確立していくために—その現状と展望— **日本臨牀**, 70(4); 705-713, 2012.
- 4) 山野嘉久、佐藤知雄、新谷奈津美、安藤仁、八木下尚子 HAM 専門外来の取り組み **神経内科**, 75 (4) 387-392, 2011.
- 5) 安藤仁、八木下尚子、新谷奈津美、佐藤知雄、山野嘉久 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態と治療 **医療と検査機器・試薬** 34 (4) 別冊 機器・試

薬 34 (4) : 472-477, 2011.

2. 学会発表

国際会議

- 1) Yamano Y., Sato T., Araya N., Yagishita N., Shimizu Y., Ando H., Utsunomiya A., Izumo S., Jacobson S., Suzuki N. Clinical subtype of HAM/TSP based on clinical course and laboratory findings. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. June 2011, Leuven, Belgium.
- 2) Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Ando H., Yagishita N., Kannagi M., Nakamura T., Tanaka Y., Jacobson S., Yamano Y. The plasticity of HTLV-1 infected CD4+CD25+CCR4+ T-cells through HTLV-1 tax in HAM/TSP. 15th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses. June 2011, Leuven, Belgium.

国内会議

- 1) 佐藤知雄、武藤真人、新谷奈津美、八木下尚子、前川隆司、宇都宮與、神奈木真理、清野研一郎、山野嘉久 HTLV-1 感染者に適用可能なガンモデルタ T 細胞療法の開発 第 4 回 HTLV-1 研究会・合同班会議 2011 年 9 月 19 日 東京
- 2) 山野嘉久、佐藤知雄、新谷奈津美、八木下尚子、安藤仁、宇都宮與、出雲周二 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の臨床病型：臨床経過と検査所見に基づいた分類 第 4 回 HTLV-1 研究会・合同班会議 2011 年 9 月 19 日 東京

- 3) 新谷奈津美、佐藤知雄、安藤仁、八木下尚子、神奈木真理、田中勇悦、宇都宮與、山野嘉久 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) における HTLV-1 を介した病原性 T 細胞発生機構の解析 第 4 回 HTLV-1 研究会・合同班会議 2011 年 9 月 19 日 東京
 - 4) Araya N., Sato T., Utsunomiya A., Ando H., Yagishita N., Kannagi M., Tanaka Y., Yamano Y. The molecular mechanism in the plasticity of HTLV-1 infected CD4+CD25+CCR4+ T-cells through HTLV-1 in HAM/TSP. 第 40 回 日本免疫学会学術集会 2011 年 11 月 27 日 千葉
- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
該当なし。

ホームページURL:
http://hamtsp-net.com/

トップページ

HAMねっと HAM (HTLV-1関連脊髄症)患者登録サイト

日本語 English

トップページ

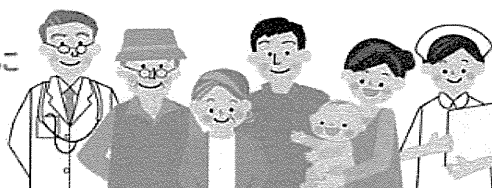
HAMねっとについて

HAMについて

お知らせ・新着情報

HAM関連のリンク集

みなさまの協力でよりよい治療に
HAM患者さんのための登録サイト



登録を通じて患者のみならずから得た情報は、HAMの効果的な治療の促進に役立ちます。登録を希望する患者さんは下のボタンをクリック。

登録希望の
患者さんへ

お知らせ・新着情報

- HTLV-1ウイルス、HAM、ATL医療講演会・シンポジウム（長崎）開催のお知らせ [2012.4.27更新]
- HTLV-1ウイルス、HAM、ATL医療講演会・シンポジウム（福岡）開催のお知らせ [2012.4.3更新]
- ATLの新しい治療薬である抗CCR4抗体の医薬品製造販売承認がありました [2012.4.2更新]
- HAMねっと（HAM患者登録システム）へお申込み頂いた方が3月30日で100名を超えました [2012.3.31更新]
- 「HAMねっと」のサイトを開設しました [2012.3.1更新]

お知らせ・新着情報の一覧へ

お知らせ・新着情報の一覧へ

HAMについて



HAMと言われる病気について
わかりやすくみなさまにご説明します

HAM (HTLV-1 Associated Myelopathy) は、HTLV-1 (ヒトT細胞白血病ウイルス) が関係して起こる病気で、下肢の麻痺や排尿障害などの症状が生じます。1986年に日本で発見され、全国で約3,000人の患者さんが病気と闘っていると推定されており、平成21年度より、国の難病対策疾患に認定されました。全国にはHTLV-1に感染している人が約108万人いると推定されています。しかし、HAMを発症するのは感染者の約0.3%であり、感染者の多くの方はHAMを発症することはありません。

HAMに関する
詳しい情報はこちら

この研究について



わたしたちのHAMに対する研究について
みなさまにご紹介します

HAMは患者数が少ない稀な神経難病で、患者さんがさまざまな医療機関に点在しているため情報がなかなか集まらず、病態・治療研究が進まない大きな原因となっています。そこでこの研究では、患者さんの登録を進めて、経過や実態などを調査することによって、HAMの病態解明や治療法開発に必要な情報を効率的に集めて蓄積します。また、治療法を確立していくためには様々な治療薬を用いた臨床試験/治験の実施が必要です。それを円滑に進めるためには多くの患者さんのご協力が必要ですが、この登録によって臨床試験/治験の情報を皆様にお届けすることが可能となり、治療法の研究をより円滑に進める効果も期待されます。このような研究を進めていくためには患者さんのご協力がとても大切です。一人でも多くの皆さまのご協力をお待ちしております。

登録ご協力
お願い

この研究の詳細は
こちら

HAMねっと [HAM患者登録システム] のご案内

HAM [HTLV-1 関連脊髄症] は患者さんの数が少ない病気であり、患者さんが全国のさまざまな医療機関に点在しているため、情報を効率的に集めることが出来ず、治療の研究が進まない大きな原因となっています。そこで、実際の経過や治療の状況など、全国の HAM 患者さんの情報を集め、まだ明らかになっていない HAM の病態を明らかにし、より早く治療法開発のための研究が進むよう、このたび HAM 患者登録システム「HAMねっと」を開設しました。

また患者さんにご登録頂くことで、治療方法を開発・確立していくために必要な臨床試験／治験の情報をお届けすることも可能となるため、治療研究の円滑な実施を推進する効果も期待されます。このような新しい治療法の開発、病気の研究を進めていくためには患者さんのご協力がとても大切です。一人でも多くの患者さんのご協力をお待ちしています。

この HAM 患者登録システムは、厚生労働省研究班によるプロジェクトの一環であり、HAM の新たな治療方法の確立に向けた研究推進のために、右記のメンバーが運営しています。

本研究チーム組織

研究代表者：

山野嘉久 [聖マリアンナ医大]

分担研究者：

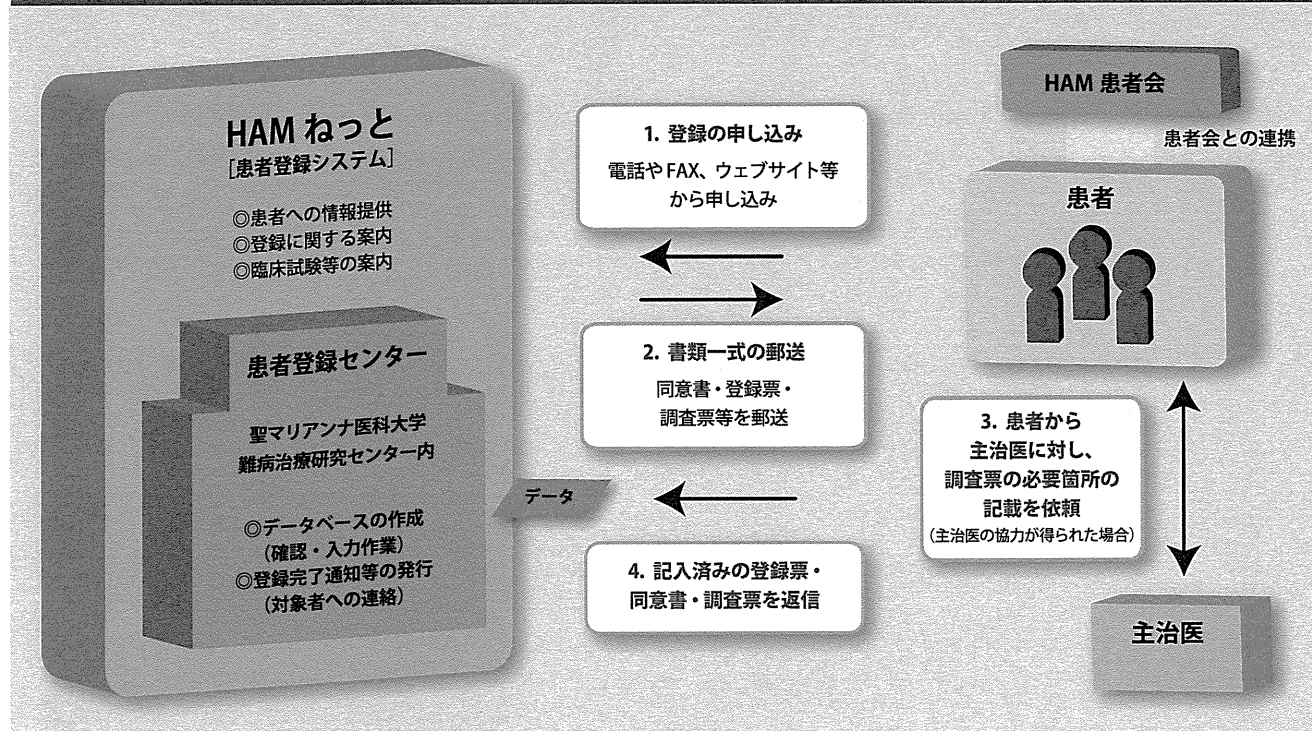
菊池誠志 [北海道医療センター] / 藤原一男 [東北大学] / 長谷川泰弘 [聖マリアンナ医大] / 中川正法 [京都府立医大] / 竹之内徳博 [関西医大] / 永井将弘 [愛媛大学] / 吉良潤一 [九州大学] / 中村龍文 [長崎大学] / 高嶋博 [鹿児島大学] / 渡嘉敷崇 [琉球大学] / 齋藤峰輝 [琉球大学] / 植田幸嗣 [理化学研究所] / 外丸詩野 [北海道大学] / 上野隆彦 [聖マリアンナ医大] / 松本直樹 [聖マリアンナ医大] / 青谷恵利子 [北里大学]

研究協力者：

出雲周二 [鹿児島大] / 法化図陽一 [大分県立病院] / 松崎敏男 [大勝病院] / 八木下尚子 [聖マリアンナ医大] / 佐藤知雄 [聖マリアンナ医大] / 新谷奈津美 [聖マリアンナ医大]

[敬称略]

「HAMねっと」患者登録のしくみ



対象

HAM と診断されたすべての方。年齢・性別・病期・病型は問いません。

内容

- ◎背景（氏名・生年月日・性別・住所・連絡先・家族構成等）
- ◎家庭環境・生活状況（補助を受けているか、就労に制限があるか等）・運動機能障害の程度や QOL など
- ◎診断・治療状況・合併症・検査データ

期間

調査期間は 10 年間で予定していますが、この間、ご協力いただける範囲の期間で結構です。

方法

1 年に 1 回、上記調査内容に関する書類を郵送し、電話での聞き取り調査を行います。電話でご案内する書類を記載の上、返送してください。このほか、半年に 1 度、体調に変化がないかどうか、こちらよりお電話にて確認させていただきます。

ご登録を希望される方へ

ご登録を希望される方は、「HAM ねっと」のウェブサイト、メール（ともに下記アドレスを参照）、またはお電話、FAX（ともにフリーダイヤル）のいずれかの方法で、申し込みをしてください。必要な書類一式を郵送いたします。尚、お申し込みが混雑した場合には、書類の郵送にお時間を頂く場合がありますのでご了承ください。

ご登録の申し込み

「HAM ねっと」ウェブサイトから



www.hamtsp-net.com

お電話・FAX から
(フリーダイヤル)

0120-868619

メールから

info@hamtsp-net.com



書類一式の受領



書類の記入



書類の返送



ご登録完了

HAM 患者登録センター 登録票

記入日	西暦	年	月	日
氏名	姓	名		
ふりがな				
生年月日	西暦	年	月	日
性別()に○	男性()	女性()		
住所	〒	都道府県		
電話番号			自宅・職場	
電話番号			携帯	
FAX 番号			自宅・職場	
連絡可能日程 都合の良い所に○	平日 (午前・午後)	土日祝 (午前・午後)	その他 ()	
メールアドレス			パソコン・携帯	
HAM について	診断されたのはいつ頃ですか。以下いずれかでご回答ください。 西暦 年 月頃・ 年前くらい			
	診断された医療機関名			
既往歴	これまでにかかった事のある病気についてご記載下さい			
これまでの治療	HAM の治療としてこれまでに受けた治療をお答えください。 西暦 年 月から： 現在の治療内容：			
合併症の有無	以下の病気を併発している場合は○で囲って下さい { 褥瘡(じょくそう)・ぶどう膜炎・肺の病変・筋炎 } その他：			

登録センター記載欄

	受領日	電話調査日	データ入力日
年月日			
担当者名			

調査票

HAM患者を対象とした診断・治療の実態及びその経過に関する観察研究				
登録時 ・ 登録後()年				
症例番号		患者氏名		
患者さん記載欄				
生年月日	年 月 日	年齢()歳	性別(男 ・ 女)	
職業		収入の有無	有 ・ 無	
雇用形態	常勤 ・ パート ・ アルバイト ・ その他()			
家族構成				
同居家族				
家族歴	家族にHAMやATL患者がいる場合その関係: HAM()、ATL()			
公的支援受給状況	年金 ・ 障害年金 ・ 生活保護 ・ その他(): 金額(円/月)			
介護保険の認定状況	有 ・ 無	要介護度	級	
身体障害者手帳受領	有 ・ 無	障害者手帳等級	級	
主治医記載欄				
患者さんの下記情報は主治医である私が記載したものに相違ありません。 平成 年 月 日 主治医署名				
治療歴	ステロイド	有 ・ 無	有りの場合その効果	有 ・ 無
	インターフェロン α	有 ・ 無	有りの場合その効果	有 ・ 無
現在の治療薬 (薬剤名・用量・用法)				
合併症	ぶどう膜炎 ・ 肺病変() ・ 褥瘡 ・ 圧迫骨折 ・ その他()			
血液検査 (年 月 日)	白血球数			
	リンパ球(%)			
	異常リンパ球(%)			
	可溶性IL-2受容体			
	ウイルス量			
髄液検査 (年 月 日)	細胞数			
	総蛋白			
	IgG			
	IgG index			
	ネオプテリン			

IPEC1		
歩行の状態	0	正常
	1	何らかの異常があるが、特に支えは必要ない
	2	ときどき、片手の支えが必要
	3	常に、片手の支えが必要
	4	ときどき、両手の支えが必要
	5	常に、両手の支えが必要
	6	常に両手の支えが必要で、ときどき車いすが必要
	7	常に車いすが必要、支え無しで立ち上がり、支え無しで立位保持
	8	常に車いすが必要、立ち上がりに支えが必要、支え無しで立位保持
	9	常に車いすが必要、立ち上がりに他人の補助が必要、支えにて立位保持
	10	常に車いすが必要、立ち上がり不可、下肢を自分で動かすことは出来る
11	常に車いすが必要、立ち上がり不可、下肢は自力では動かない	
6~9に該当する場合は更に確認	要・否 要・否 要・否 -	立ち上がり支え(固定された手すりや壁等)が必要か。 立ち上がり他人の補助(引っ張ってもらう、起こしてもらう等)が必要か。 立位保持支え(固定された手すりや壁等)が必要か。 立位保持がどの程度の時間できるか。(5分以内・10分以内・15分以上)
足のしびれ	0 1 2	ない 時々ある 常にある
足の痛み	0 1 2	ない 時々ある 常にある
痛み・しびれの程度		(一番痛い時を100として、今の痛みの程度を数字で記入) ()/100
足の触覚	0 1 2	正常 正常部分の半分以上 正常部分の半分以下

※該当する症状が発現した年齢を確認し記載。

			※年齢
納の運動障害重症度	0	歩行、走行ともに異常を認めない	歳 ヶ月
	1	歩くスピードが遅い	歳 ヶ月
	2	歩行異常(つまずき、膝のこわばり)	歳 ヶ月
	3	かけ足不能	歳 ヶ月
	4	階段昇降に手すりが必要	歳 ヶ月
	5	片手によるつたい歩き	歳 ヶ月
	6	片手によるつたい歩き不能:両手なら10m以上可能	歳 ヶ月
	7	両手によるつたい歩き5m以上、10m以内可	歳 ヶ月
	8	両手によるつたい歩き5m以内可	歳 ヶ月
	9	両手によるつたい歩き不能、四つばい移動可	歳 ヶ月
	10	四つばい移動不能、いざり等移動可	歳 ヶ月
	11	自力では移動不能、寝返り可	歳 ヶ月
	12	寝返り不可能	歳 ヶ月
13	足の指も動かせない	歳 ヶ月	
備考欄			
HAMの状態の全般的評価(HAMの症状全体に関してどう思うか)			
()/100 (一番悪い時を100として、今の程度を数字で記入)			
その症状は1年前と比較してどうか			
良くなっている ・ 悪くなっている ・ 変わらない			
患者による歩行状態の評価(歩行の症状のみにに関してどう思うか。)			
()/100 (一番悪い時を100として、今の程度を数字で記入)			
その症状は1年前と比較してどうか			
良くなっている ・ 悪くなっている ・ 変わらない			

OABSS		
朝起きた時から寝る時までに何回くらい尿をしたか。		回数を記載()回
夜寝てから朝起きるまでに何回くらい尿をするために起きましたか。	0	0回
	1	1回
	2	2回
	3	3回以上
急に尿がしたくなり がまんが難しいことがありましたか。	0	なし
	1	週1回未満
	2	週1回以上
	3	1日1回
	4	1日2回~4回
	5	1日5回以上
急に尿がしたくなり 我慢できずに尿をもらすことが ありましたか	0	なし
	1	週1回未満
	2	週1回以上
	3	1日1回
	4	1日2回~4回
	5	1日5回以上
	5	常に(ICIQ-SF)
ICIQ-SF		
どれくらいの量の尿もれがあると思えますか。(あてもものを使う使わずにかかわらず、通常どれくらいか。)	0 2 4 6	なし 少量 中等度 多量
全体として、あなたの毎日の生活は尿もれのためにどれくらいそなわれていますか？0(まったくない)から10(非常に)までの間の数字を選んでください。		
どんな時に尿がもれますか。 あてはまるもの全てを選択。○を付ける		なし-尿もれはない トイレにたどりつく前にもれる 咳やくしゃみをした時にもれる 眠っている間にもれる 体を動かしている時や運動している時にもれる 排尿を終えて服を着た時にもれる 理由がわからずにもれる 常にもれている