

E. 結論

当院において 2011 年診療した HAM 患者の概要を報告した.

F. 研究発表

特になし.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

特になし.

東北大学神経内科における HAM の診療状況

研究分担者 藤原一男 東北大学多発性硬化症治療学寄附講座教授
研究協力者 三須建郎 東北大学多発性硬化症治療学寄附講座助教
中島一郎 東北大学神経内科講師
青木正志 東北大学神経内科教授

研究要旨：

東北大学神経内科における HAM の診療状況についてまとめた。現在外来フォロー中の HAM は 5 例であり、これまで種々の治療を試みてきたが、4 例が車いすで受診している。これらの自験例からは、HAM は進行性の病態であり、現時点では長期予後を改善する治療薬がないという実状を反映していると思われる。過去の当科におけるインターフェロン α 療法の経験からは、Th1 反応が顕著でプロウイルス量が多い症例で有効と考えられたが、長期的に本治療を継続している症例はなかった。HAM において髄液 CXCL10/IP10 濃度の著明な上昇を報告したが、今後 HAM 治療の分子標的になることが期待される。

A. 研究目的

HTLV-I 関連脊髄症(HAM)は HTLV-I キャリアーの一部に発症する慢性脊髄炎である。HAM 症例は九州、沖縄など西日本に多いが、東北地方を含めて全国に分布している。東北大学神経内科ではこれまで HAM 症例の診療を行ってきた。本報告では当科における過去の臨床解析、治療の実績と現状について検討する。

B. 研究方法

現在神経内科外来にてフォロー中の HAM 症例は以下の 5 例である。その臨床、検査所見及び治療への反応性についてまとめた。

C. 研究結果

1. 外来のフォローHAM 症例のまとめ

症例 1 は 66 歳男性、H8 年頃から歩行障害が出現し、徐々に増悪しつまずきやすくなった。家族歴に特記事項なし(HTLV-I 抗体は、妻、長男、次男、長女が陽性)、輸血歴なし。H9 年 9 月当科入院精査時、神経学的には、痙性不全対麻痺、大腿屈菌の脱力あり、歩行は痙性、ジャンプはできない、四肢の腱反射亢進し、バビンスキー反射陽性、頻尿と便秘ありだった。血清・髄液の HTLV-I 抗体陽性で、脊髄 MRI では頸髄がやや萎縮、胸腰髄は異常はみられなかった。髄液のネオプテリン濃度の上昇もみられ、運動誘発電位検査で中枢伝導時間の著明な延長がみられた。プレドニン 60mg/日を投与したところ著明に改善し、下肢のつっぱり感が減少し、手すりなしで階段昇降可能となった。また残尿量も 300ml→170ml へ

減少した。また髄液のネオプテリン濃度も低下した。なお、右眼蛍光眼底検査にて漏出と網膜血管異常がありぶどう膜炎の既往が疑われるとのコメントだった。また PaO₂ が 71.7 と低下しており、HAB も疑われたがそれ以上の精査は行われなかった。プレドニン 30mg/日で退院となったが、減量に伴い神経症状は徐々に増悪した。プレドニン以外には抗痙縮剤なども投与した。H13 年にインターフェロン α (スミフェロン 300 万 U/日)治療のため再入院した。投与数日から下肢痙性の改善がみられ、下肢の異常感覚も改善した。納の重症度スケールで 3 から 2(駆け足可能)に改善した。当初白血球と血小板の減少がみられた。4 週間投与し退院したが、退院後は近医にて週 2 回程度の投与をすることになった。外来では杖歩行だった。

その後、インターフェロン α とプレドニン投与を続けていたが、H15 年に胸腰椎の圧迫骨折で入院加療した。プレドニンは 15mg/日とした。その後インターフェロン α は注射頻度が減り、2 週間に 1 回程度となり、さらに徐々に中止となった。

ここ数年では、プレドニンは 20mg/日が調子よいとの本人の申し出でこの量を維持してきた。歩行障害は徐々に増悪し、H21 年ごろからは 2 本杖歩行となった。H23 年末ごろからは電動車いすを使用している。家内は杖で歩行し、トイレや入浴は何とか一人で可能である。

症例 2 は 68 歳男性。S60 年ごろから両下肢の重苦しさ、しびれが徐々に増悪し、歩きにくくなった。また排尿障害もあった。痙性対麻痺で四肢の腱反射陽性、病的反射が陽性だった。末梢血には核の切れ込みのある非典型的リンパ球が 4%程度あり、くすぶり型 ATL と診断されていた。HTLV-I

抗体は血清では当初から陽性、髄液は当初は陰性だったがその後陽性が確認された。脳、頸胸髄 MRI では異常なし。H2 年当科入院精査時にプレドニン 80mg/日を投与されたが臨床的には無効だった。さらにその後サラゾピリン 1500mg を 2 週間試みたが無効、またトレンタール 30mg/日も無効だった。H11 年頃には車いすを使用して受診するようになった。家内ははって移動する、つかまり立ちは可能である現在は高血圧にも加療している。

症例 3 は、62 歳女性、H1 年から残尿感、その後便秘が出現、H5 年頃から下肢の脱力が徐々に進行し、ジャンプできなくなった。H12 年に西多賀病院神経内科で HAM の診断を受け、プレドニン 50mg/日を内服したが無効だった。その後は 5mg/隔日程度を継続した。H17 年に当科に入院し、再度プレドニン 60mg/日を試したが、効果は明らかではなかった。その後は外来も車いすで受診している。以前から導尿している。家内でも車いすを使用し、伝い歩きはわずかのみ可能である。プレドニンは 5mg/日を内服中である。脳 MRI では HAM の脳病変でも矛盾しない多発性病変がみられた。

症例 4 は 49 歳女性、18 歳ごろから右足さらにその後左足も徐々にひきずるようになった。H4 年にぶどう膜炎の既往あり。母と姉が HTLV-I キャリアーである。H7 年当科初診時、左眼視力低下、痙性対麻痺、一応つぎ足歩行も可能、四肢の腱反射亢進、病的反射陽性、排尿排便障害なし。血清 HTLV-I 抗体陽性であり、HAM に矛盾しない所見であるが、当科入院精査はなく、髄液 HTLV-I 抗体はチェックしていない。胸写では網状影があり HAB が疑われる。プレドニン 30mg/日やミオナールなどの抗痙

縮剤などを投与したが無効だった、現在は、排尿障害(頻尿、排尿困難感あり)、杖歩行している。

症例 5 は 50 歳代の女性、10 年以上の病歴で現在は車いすで受診しており、ステロイド等の投薬は受けていない。

2. 当科における HAM におけるインターフェロン α 治療のまとめ

これまでに当科では、約 30 症例の HAM の診療を行ってきた。インターフェロン α 療法については、9 例(女性 5 例、男性 4 例、年齢 61 ± 6 歳、病歴期間は 2 年~50 年、納の運動障害 grade 3~8)に対して 4 週間連日 300 万 U を筋注し、臨床的効果及び免疫学的変化を解析した。その結果、インターフェロン α 投与後 3 例において運動障害度が改善した。grade 3 \rightarrow 2、grade 8 \rightarrow 6、grade 6 \rightarrow 4 に改善した。血中のリンパ球数は治療後有意に減少したが、髄液中のリンパ球数は変化なかった。治療後髄液のリンパ球では CD4/CD8 比が著明に低下し、主に CD4 細胞の減少(特に、CD25+及び CD45RO+の細胞サブセットの減少)によるものであった。一方、髄液の NK 細胞や NKT 細胞のサブセットは変化なかった。これらのリンパ球サブセットの変化のうち臨床的有効性と直接関連するものはなかった。また、治療後、血液及び髄液中の CD4 陽性細胞中の CCR5 陽性細胞の割合は、治療後に有意に低下した。また血液のインターフェロン γ /IL-4 比は治療後有意に低下した。これらの Th1 関連反応は臨床的有効性が見られた症例でより高かった。また臨床的有効性がみられた 3 例は治療前の血液中の HTLV-I プロウイルス量が多く、治療後有意に低下していた。一方、治療効果のなかった症例では、治療前のプロウイルス

量がより少なく、治療後も変化なかった。したがってこの検討からは Th1 反応が顕著でプロウイルス量が多い症例でインターフェロン α 療法は有効と考えられた。ただし、当科においてはその後現在までインターフェロン α 療法を継続している症例は 1 例もない。したがって長期的に有効で継続可能な治療薬としては確立してはいないと言わざるを得ない。

3. HAM の髄液ケモカイン解析のまとめ

また 11 例の HAM において髄液中の 4 種のケモカイン (CXCL10/IP10, CCL17/TARC, CCL11/Eotaxin, CCL2/MCP1)を解析したところ、HAM の髄液 CXCL10/IP10 濃度は対照群や多発性硬化症(MS)群より有意に上昇していた。CXCL10/IP10 は Th1 ケモカインであり、HAM は MS よりもさらに Th1 有意な免疫疾患といえる。一方、CCL2/MCP1 濃度は HAM 群で対照群より有意に低値だった。インターフェロン α 療法により、CCL2/MCP1 濃度は有意に上昇したが、CXCL10/IP10 濃度は高値のままであった。

HAM における中枢運動伝導時間 (CMCT)、及び中枢感覚伝導時間 (CSCT) を 11 例で検討した。上肢及び下肢 CMCT は HAM で対照群より有意に延長していた。HAM の CSCT は下肢のみで有意な延長がみられた。上肢及び下肢の平均 F 波/M 波の振幅比は HAM で高い傾向があり、この比は上肢及び下肢 CMCT と相関していた。したがって、前角細胞まで HAM の病理学的変化が波及していると考えられた。

D. 考案

現在当科外来フォロー中の HAM 症例は概して、5 例中 4 例が受診時には車イスを

使用しており、重症である。また治療としてステロイドやインターフェロン α などを投与してきたが、短期的には有効であっても長期予後を改善するには至っていないのが実情である。本研究班において今後、長期的に有効で安全な治療法の開発が切に求められる。

以前に比べて最近当科でフォローしている HAM 症例は少ないが、本研究班の活動により「HAM ねっと」による症例登録が行われ新規治療の治験が行われれば、各地の HAM 症例を集約して参加させることが期待される。関連施設における HAM 症例のフォロー実数の再調査も必要と思われる。

我々のグループが発表した HAM における CXCL10/IP10 の有意な上昇については、班会議で発表された CXCL10/IP10 と臨床的重症度との有意な相関は、今後の HAM における分子標的治療の観点から大変興味深い。

E. 結論

東北大学神経内科にて現在外来フォロー中の HAM は 5 例であり、種々の治療が試みられてきたが、4 例が車いすで受診しており、進行性の病態と言わざるを得ない。当科におけるインターフェロン α 療法は Th1 反応が顕著でプロウイルス量が多い症例で有効と考えられたが、残念ながら長期的に本治療を継続している症例はなかった。HAM において髄液 CXCL10/IP10 濃度の著明は上昇を報告したが、今後 HAM 治療の分子標的になることが期待される。今後、長期的に有効で安全な HAM の新規治療法の開発が早急に求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

国際会議

なし

国内会議

- 1) 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、仙台、2012 年 3 月 19 日

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

関東地方における HAM 患者専門外来の診療状況

研究分担者 長谷川泰弘 聖マリアンナ医科大学 内科学神経内科 教授

研究要旨：関東地方は HTLV-1 の低感染地域と見なされている。しかし平成 2 年度の全国調査では 13 万人とされた関東地方の HTLV-1 キャリア数が、平成 20 年度には 19 万人と約 1.5 倍に増加していることが判明し、同地方の HAM 患者数の増加が見込まれた。そのため、当科における HAM 患者の実態、治療内容とその効果について後ろ向きの調査を行った。2007 年 4 月から 2012 年 3 月までに当科および関連病院の HAM 専門外来へ受診した HAM 患者は 93 例（男性 20 例、女性 73 例）、HTLV-1 キャリアは 78 例（男性 21 例、女性 57 例）であった。上記の観察期間においてステロイドパルス療法を受けた HAM 患者が 5 例、経口ステロイド治療（平均 5.26 mg/日）を受けた HAM 患者が 56 例いた。この経口ステロイド治療を継続することにより、脊髄の炎症レベルを反映する髄液細胞数および髄液ネオプテリンの有意な低下を維持できることが判明した。しかし同時に、多くの症例で本治療のみではこれらの髄液炎症マーカーを正常化させることは出来ないことも判明した。

A. 研究目的

HTLV-1 は感染者（以後、キャリア）の一部に成人 T 細胞白血病（ATL）を、また別の一部に HTLV-1 関連脊髄症（HAM）を発症させる。HTLV-1 キャリアは平成 20 年度の全国疫学調査では 108 万人と推計され、平成 2 年度の 120 万人から微減するにとどまっている。また以前はキャリアの半数が九州地方に偏在していたが、近年は大都市圏におけるキャリア数の増加が認められている。特に関東地方は平成 2 年度に 13 万人とされた HTLV-1 キャリア数が平成 20 年度には 19 万人と約 1.5 倍に増加していることが判明した。したがって、このキャリアの増加に伴う関東地方における HAM 患者の増加が見込まれる。

しかし一方で、同地方において HAM は

非常に希な疾患であり、医療従事者における認知度も低い。そのため、患者は様々な医療機関・診療科に点在し、診断まで時間がかかるケースが多く、診断後も疾患活動性に応じた適切な治療を受けていない実態があることがわかってきた。これらの問題を解決するには全国における HAM 患者の実態、HAM の治療とその有効性を調査し、そこから明らかとなってくる clinical question に応える診療ガイドラインを作成、啓蒙することで HAM 患者へよりよい医療を提供することが望まれる。この目的のために、本研究では、まず関東地方の HAM 専門外来に受診した HAM 患者およびキャリアの実態と、HAM 患者に対する治療内容とその効果について調査を行い、HAM の治療研究推進に資する情報を提供

することを目的とした。

B. 研究方法

(1) 2007年4月から2012年3月の間に聖マリアンナ医科大学神経内科およびその関連病院のHAM専門外来(担当医:山野嘉久)へ受診したHAM患者およびHTLV-1キャリアについて、臨床情報および患者由来の検体(末梢血単核細胞、DNA、血清、血漿、髄液)の収集・保存を行った。

HTLV-1プロウイルス量は末梢単核細胞(PBMC)からフェノールクロロホルムによりゲノムDNAを抽出し、HTLV-1 pX領域の定量的PCR(ABI Prism 7500)により決定した。血清可溶性IL-2受容体はCLEIA法にて測定された。

(2) 上記観察期間中の受診時においてHAMの疾患活動性が高いと判断された症例については、その程度に応じてステロイドパルス療法、経ロステロイド内服による治療を行った。実施した治療内容をまとめ、治療によるプロウイルス量の推移および髄液検査値の変動(ネオプテリン、細胞数、蛋白量、IgG濃度など)を調べた。

(倫理面への配慮)

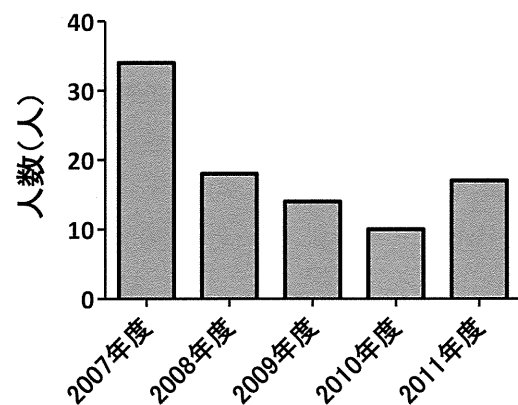
臨床検体の収集に際しては、本学の生命倫理委員会で承認された(承認番号:第1646号)同意書を用いて、不利益や危険性の排除などに関するインフォームドコンセントを行った。また検体は、個人情報管理者により連結不可能匿名化による番号化を行い、提供者を特定できないようにし、患者の人権擁護に努めた。

C. 研究結果

(1) 2007年4月から2012年3月までに当科を含め、関東におけるHAM専門外来を受診したHAM患者は93例(男性20例、女性73例、男女比1:3.7)、HTLV-1キャリ

アは78例(男性21例、女性57例、男女比1:2.7)であった。HAM患者の年度別新規患者数を調べると、HAM専門外来開設時の2007年度に最も多いが、その後も毎年10人以上の新規患者数の増加が認められた(図1)。

図1 新規HAM患者数の年度別推移



HAM患者の初診時年齢60歳(以下、すべて中央値)(Range:26-84歳)、血中HTLV-1プロウイルス量15.25コピー/100PBMCs、血清可溶性IL-2受容体564.5 U/mLであった。それに対して、キャリアの初診時年齢54歳(Range:23-85歳)、血中プロウイルス量3.51コピー/100PBMCs、血清可溶性IL-2受容体311.0 U/mLであった。これらは過去の報告と同様、キャリアと比較してHAM患者では血中プロウイルス量(図2)および血清可溶性IL-2受容体レベル(図3)が有意に高値を示していた。

図2 HAM患者およびキャリアにおける血中HTLV-1プロウイルス量の比較

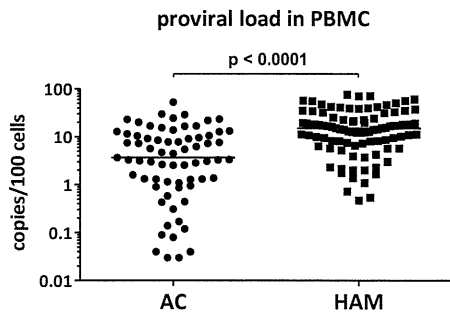
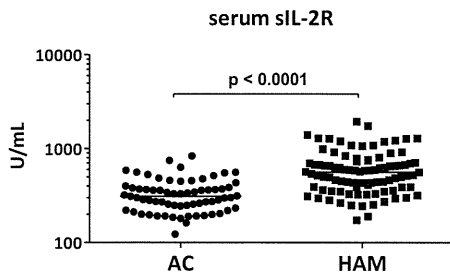
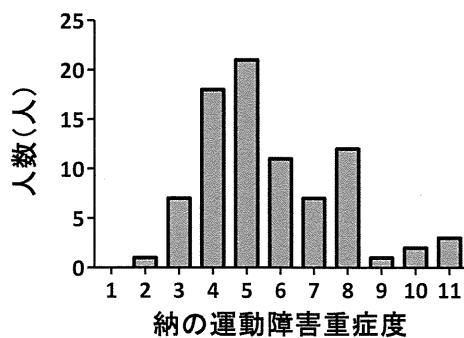


図3 HAM 患者およびキャリアにおける血清可溶性 IL-2 受容体濃度の比較



また、HAM 患者の初診時における納の運動障害重症度は grade 4 および 5 が最も多く認められた (図4)。

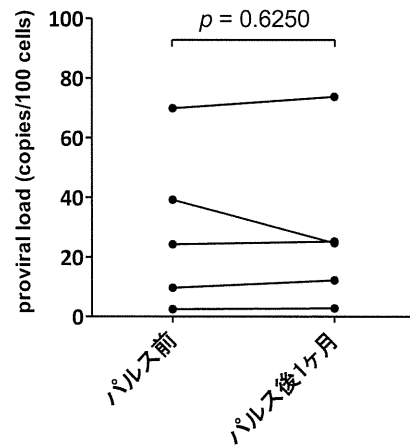
図4 HAM 患者の初診時における納の運動障害重症度の分布 (n = 83)



(2) 93 例の HAM 患者のうち、観察期間中 IFN α による治療 (300 国際単位/日、2~3 回/週) を受けた症例が 6 例 (男性 2 例、女性 4 例) あった。そのうち、有効 1 例、無効 3 例で、また治療中に増悪を認めた例

が 1 例、副作用 (白血球減少) による中止例が 1 例であった。ステロイドパルス療法を受けた HAM 患者は 5 例 (男性 1 例、女性 4 例) おり、治療はすべてメチルプレドニゾロン 500mg \times 3 日間投与している。5 例と少ない症例数であるが、本治療の開始から 1 か月後のプロウイルス量の値に有意な変化はなく、少なくとも本治療の免疫抑制に伴う急激な HTLV-1 プロウイルス量の増加は認められていない (図5)。

図5 ステロイドパルス療法前と 1 か月後のプロウイルス量の比較 (n = 5)



同様に観察期間中に経口ステロイド治療 (プレドニゾロンの初回平均投与量 5.26 mg/日) を受けた HAM 患者が 56 例であった。そのうち、観察期間中、新規に開始した HAM 患者が 35 例いた。この経口ステロイド治療によって、開始後 3 か月の比較的短期ではプロウイルス量が有意に低下したのに対して、長期 (開始後 24 か月) ではその変化を認めなかった (図6、図7)。

図6 ステロイド内服治療前と 3 か月後のプロウイルス量の比較 (n = 27)

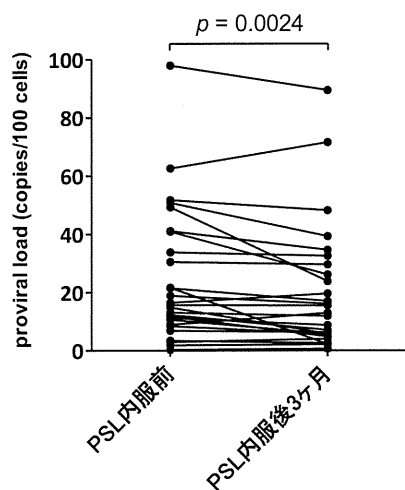
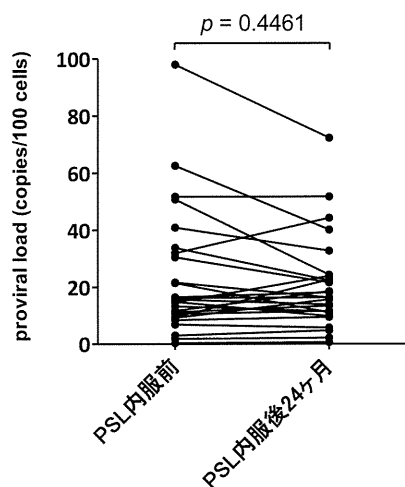


図7 ステロイド内服治療前と24か月後のプロウイルス量の比較 (n = 26)



興味深いことにステロイドによるプロウイルス量の減少傾向は治療開始前にプロウイルス量が高いHAM患者において認められた。

次に経口ステロイド治療開始前とある一定期間後(中央値182日、Range:98-399日)に髄液検査が施行された20例の患者データを解析した。その結果、髄液細胞数(中央値)は治療前の21/3mm³より12/3mm³へ有意な低下を認めた(図8)。また髄液ネオプテリン値(中央値)も同様に治療前の22 pmol/mLから14 pmol/mLへ

有意な低下を認めた(図9)。

図8 ステロイド内服治療前後における髄液細胞数の比較 (n = 20)

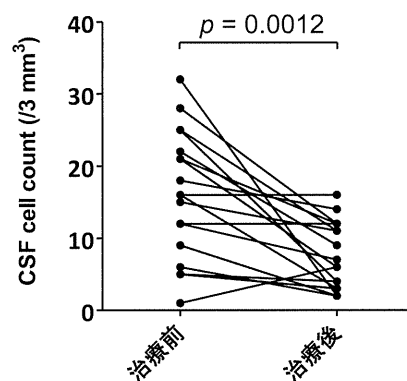
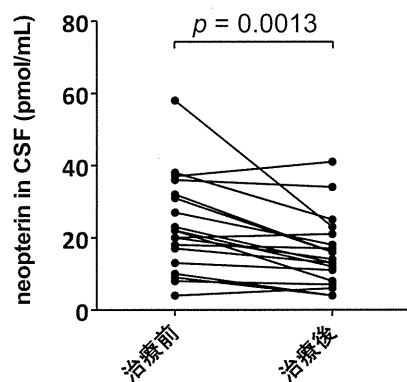


図9 ステロイド内服治療前後における髄液ネオプテリン値の比較 (n = 20)



D. 考案

関東地方において多数のHAM患者が確認され、年度別新規患者数から今後も相当数の患者数の増加が見込まれた。HAM患者の納の運動障害重症度の分布やプロウイルス量および血清可溶性IL-2受容体濃度がキャリアよりも高値を示す点は、従来の九州地方からの報告例と類似していた。しかし男女比に関して、過去の報告

(Nakagawa ら、1995) では HAM 患者の男女比が 1:2~2.3 とされ、今回は 1:3.7 と女性の割合が多かった。また、キャリアの男女比についても過去の報告では 1:1.9 (Iwanaga ら、2010)とされ、当科における男女比は 1:2.7 で、これまで以上に女性の比率が高かった。

HAM の治療は、患者ごとの疾患活動性に応じてステロイドパルス療法、インターフェロン α、経口ステロイド内服による治療と使い分けられることが望ましいと考えられる。その中で経口ステロイド治療は継続することにより、髄液細胞数および髄液ネオプテリンの比較的長期に渡る有意な低下を維持できることが判明した。このことはステロイド長期内服療法の有用性を示唆するものである。しかしながら、ほとんどの症例で髄液細胞数および髄液ネオプテリンを正常化させるには至らず、脊髄の慢性炎症が持続していることが予想され、HAM の進行を完全に止めるためには現在の治療ではまだ不十分であることが示唆された。したがって、今後 HAM の新規治療薬を開発することが強く求められる。

E. 結論

関東地方においても多数の HAM 患者が確認され、同地方における HAM 診療・研究拠点の形成が重要であることが示された。今後はこれらの結果を基に全国の拠点機関や研究班員との連携を図りながら、診療ガイドラインの作成や HAM の新規治療薬の開発に積極的に取り組み、HAM 患者へよりよい医療を提供できるようにしていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koga M., Shiokawa Y., Nakagawara J., Furui E., Kimura K., Yamagami

H., Okada Y., Hasegawa Y., Kario K., Okuda S., Endo K., Miyagi T., Osaki M., Minematsu K., Toyoda K.

Low-Dose Intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator Therapy for Patients With Stroke Outside European Indications: Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rtPA Registry. *Stroke*, 2011(Epub ahead of print).

2. 学会発表 特になし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む) なし

京都府立医科大学神経内科における HAM 患者の受診状況

研究分担者 中川 正法 京都府立医科大学 大学院 神経内科学 教授
研究協力者 竹之内 徳博 関西医科大学微生物学講座 准教授

研究要旨：

2002年10月から2012年3月までに当科を受診した HAM 患者は、68例（男性23例、女性45例）であった。HAM 疑い例は3例、HTLV-1 キャリアは19例であった。HAM 患者の平均現在年齢56.0歳、平均発症年齢38.5歳、血中 HTLV-1 プロウイルス量1003.1コピー/10⁴PBMC、納の運動障害度は4であった。HAM 患者68例の多くは両親のいずれかが九州・沖縄の出身者であったが、7例は関西南部のある特定地域の出身者であった。関西地区では HAM 専門外来は当科と関西医大滝井病院のみであり、われわれのネットワーク以外にも関西地区にはかなりの HAM 患者がいるものと考えられる。関西地区では HAM 患者会との定期的な意見交換を行っており、HAM 患者への医療情報の提供と療養意欲の向上および患者掘り起こしを継続していきたい。

A. 研究目的

最近の HAM および HTLV-1 キャリアの疫学調査によると関東、関西の大都市圏で HAM 患者および HTLV-1 キャリアの増加が指摘されている。本研究では当院における HAM 患者の受診状況を検討した。

B. 研究方法

2002年10月から2012年3月までに当科を受診した HAM、HAM 疑い例、HTLV-1 キャリアについて、初診時または入院時の診療記録より、発症年齢、納の運動障害度（OMDS）、家族歴等を調査した。血中 HTLV-1 プロウイルス量は各患者の最高値の平均値を求めた。

C. 研究結果

2002年10月から2012年3月までに当科を受診した HAM 患者は、68例（男性23例、女性45例）であった。HAM 疑い例は3例（男性2例、女性1例、平均 HTLV-1 キャリア19例であった。平均年齢56.0歳、平均発症年齢38.5歳、血中 HTLV-1 プロウイルス量1003.1コピー/10⁴PBMC、平均 OMDS は4度であった。HAM 患者68例の多くは両親のいずれかが九州・沖縄の出身者であったが、7例は関西南部のある特定地域の出身者であった。

HAM 疑い例は3例（男性2例、女性1例）で、血中 HTLV-1 プロウイルス量は120.3コピー/10⁴PBMCであった。HTLV-1 キャリアは19例（男性6例、女性13例）で、HTLV-1 プロウイルス量は294.9コピー/10⁴PBMCであった。

2011年のHAM患者の受診状況を表に示す。

表. 2011年1月～12月のHAM/HTLV-1
キャリアの当科における受診状況

	HAM 確診例	新規 HAM例	HTLV-1 キャリア	2011年 HAM 入院患者数
男性	18	1	1	3
女性	15	3	2	3
合計	33	4	3	6

なお、当科ではHAMの治療法として、4週間の入院リハビリテーション、ITB療法を行っている。

D. 考案

第3次HAM全国調査で登録されたHAM患者790名の地域分布をみると九州について、関西、関東の順となっている。当科においても毎年5名程度の新規HAM発症者があり、しばらくは同様の傾向が続くのではないかと考える。HAM患者68例の多くは両親のいずれかが九州・沖縄の出身者であったが、7例は関西南部のある特定地域の出身者であった。この7例には九州・沖縄の血縁者はおらず、この地域に以前よりHTLV-1感染者が多いことが推測される。

E. 結論

関西地区ではHAM専門外来は当科と関西医大滝井病院のみであり、われわれのネットワーク以外にも関西地区にはかなりのHAM患者がいるものと考えられる。関西地区ではHAM患者会との定期的な意見交換を行っており、HAM患者への医療情報

の提供と療養意欲の向上および患者掘り起こしを継続していきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 武澤信夫、奥田求己、中川正法。HAMのリハビリテーション。神経内科 75(4):393-401, 2011
- 2) Taki M, Nin F, Hasegawa T, Sakaguchi H, Suzuki T, Hisa Y, Azuma Y, Nakagawa M. A case report of HTLV-I associated myelopathy presenting with cerebellar ataxia and nystagmus. *Auris Nasus Larynx*. 38(3):411-414, 2011

2. 学会発表

国内会議

- 1) 竹之内徳博、藤澤順一、日下博文、中川正法 HA患者末梢血T細胞におけるTSLC1発現の検討 日本神経学会 学術大会 2011年5月18日 名古屋
- 2) 竹之内徳博、手塚健太、上野孝治、梅木一美、中川正法、日下博文、岡山昭彦、藤澤 順一。HAM患者PBMCにおける欠損ウイルスとプロウイルス量の関連についての解析。第4回HTLV-1研究会 2011年9月19日 東京
- 3) 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

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む) なし

関西地方における HAM 患者の集約とデータベースの構築

分担研究者 竹之内 徳博 関西医科大学 准教授

研究要旨：

HTLV-1 は南西日本が高侵淫地域とされており、HAM 患者の報告も同地域に偏在していた。しかしながら人口の流動化に伴い、最新の報告では感染者全体の 2 割程度が関西地方在住とされ、同地方での多数の HAM 患者の存在が示唆されている。よって関西地方での HAM 患者の集約を図り、実態の把握を行った。また、HAM では至的な治療ガイドラインが存在しないため、集約した患者の治療内容・治療成績を評価することで、ガイドライン作成に資することも目的とした。関西地方においても多数の HAM 患者が確認された一方で、多くの患者が HAM 発症後に複数の病院と診療科を受診し診断に至るまで数年を要しており、これは関西地方における HAM の認知度の低さによるものと思われた。治療内容・治療成績の評価については患者数が未だ不十分であるため、同地方における診療・研究拠点を形成すると共に全国の拠点機関や研究班員との連携を図る事が重要であると思われた。

A. 研究目的

HTLV-1 は成人 T 細胞白血病 (ATL) や HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) を代表とする HTLV-1 関連疾患の原因ウイルスである。従来、我が国においては九州地方を主として南西日本が高侵淫地域と報告されており、ATL 患者や HAM 患者も同地域に偏在していた。しかしながら、近年報告された全国疫学調査によると、HTLV-1 感染者は人口の流動化に伴い、九州地方では減少傾向にあり逆に関西地方と関東地方での増加傾向が認められていた。同調査において、HTLV-1 感染者は全国で 108 万人と推定されており、その内 2 割程度が関西地方に在

住していると報告されている。故に、関西地方においては相当数の HAM 患者の存在が示唆される。一方で、同地方においては HAM の認知度が低いため、患者は様々な医療機関に点在し、診断まで時間がかかるケースも多く、多くの症例で病態に応じた適切な治療を受けていない実態が判明した。よって、患者のより適切な治療体制を確立することは急務であると思われたため、本研究では、関西地区における HAM 患者の集約を図り、HAM 診療と研究拠点の形成を目標とした。

HAM は未だ根治的治療法がなく、対症的にステロイドやインターフェロンが用い

られる。しかしながら、その使用方法や使用期間は医療機関ごとにまちまちで、最適化されていない。治療ガイドラインの作成が待たれているが、HAM 患者は全国に散在し臨床データの集積が困難であったため、作成の目処は未だ出来ていない。よって本研究では、治療内容や治療成績をはじめとする臨床データベースの構築も行い、全国の拠点機関や研究班員との連携を図ることによって治療ガイドラインの作成に寄与することも目的とする。

B. 研究方法

関西医科大学神経内科および京都府立医科大学神経内科の協力のもと、2009年から2011年の間に両病院に来院し十分な説明と書面による同意を得た HAM 患者の全例を対象に、臨床情報（神経所見、現病歴、合併症、家族歴、出身地）及び末血・生化学データの収集を行った。末梢血については、血漿とリンパ球を密度勾配遠心法にて分離し、分離されたリンパ球からはゲノム DNA をカラム法（Invitrogen）にて分離・保存した。得られたリンパ球の一部はセルバンカー（日本全薬工業）へ懸濁し液体窒素に保存した。ゲノム DNA については、定量的 PCR（MyiQ® Bio-Rad）を行い、HTLV-1 プロウイルス定量を行った。保存されたリンパ球は用に鑑み、FACS（BD FACSCanto™ II）にて表面分子（CD4, CD8, CD25）の解析を行った。

診察にて、HAM の活動性が高いと判断された症例については、インターフェロンもしくはステロイドによる治療を行い、臨床経過とプロウイルス量の推移を観察した。（倫理面への配慮）

HAM 患者及び HTLV-1 キャリアーよりの臨床検体採取は、関西医科大学医学倫理委員会のガイドラインに則り十分なインフォームドコンセントのもとに行われた。同意取得に当たっては、本学及び診療機関における倫理委員会の承認を受けた同意説明文書を用いて、担当医師から研究の目的、方法、プライバシーに関する遵守事項、被験者の人権保護など必要な事項について十分に説明し、被験者の自由意思による同意を文書で得た。提供された検体は、連結可能匿名化を行い被験者のプライバシー保護を厳重に図られた。

C. 研究結果

HAM 患者のプロウイルス量は無徴候性 HTLV-1 感染者（Healthy Carrier）と比較して有意に高かった（ $p < 0.01$ ）（Fig 2）。また、血清 sIL-2 濃度や（Fig 3）、CD4+CD25+リンパ球における CCR4 の発現（Fig 4）も有意に高かった。合併症の種類・頻度や年齢・性別なども九州地方などにおける従来の報告と比べて著変は無かったが（Table 1, 2, Figure 1）、HAM 発症から診断までほぼ半数が 2 年以上経過している実態が判明した。これらの患者は心療内科、整形外科、泌尿器科などで follow されていた（Table 2）。長期的なプロウイルス量の follow では、患者毎にプロウイルス量は比較的安定していた（Figure 5）。臨床症状の悪化に伴い、インターフェロンもしくはステロイド投与された症例では長期的にプロウイルス量の低下する傾向が認められた（Figure 5）。運動障害度の改善については、自覚所見・他覚所見共に改善が認められる症例も多かったが、ほとんどの症例で納の

運動障害度の Grade に変化は認められなかった (data not shown)。

Table 1. 年齢、性別、合併症

	HAM	Healthy Carrier
初診時の年齢	60.8±10.1	54.4±13.0
男性：女性	27：41	4：15

<主要な合併症の発現頻度>

	HAM	Healthy Carrier
ぶどう膜炎	11.8% (8/68)	15.8% (3/19)
筋炎	8.8% (6/68)	10.5% (2/19)
シェーグレン症候群	7.4% (5/68)	0
ATL (くすぶり型)	2.9% (2/68)	0

*HAB、関節炎については評価未施行

Table 2. 臨床経過

<罹病期間 2011年12月現在>

2年未満	2~5年	5~10年	10年以上
8名(11%)	15名(22%)	22名(32%)	23名(34%)

<初診から診断に至るまでの期間 (HAM主要症状出現後)>

2年未満	2~5年	5年以上
32名(47%)	28名(41%)	8名(12%)

<診断に2年以上要した症例で主にfollowされていた診療科>

一般内科・心療内科	泌尿器科	整形外科
16名	4名	16名

Fig1. 運動障害度

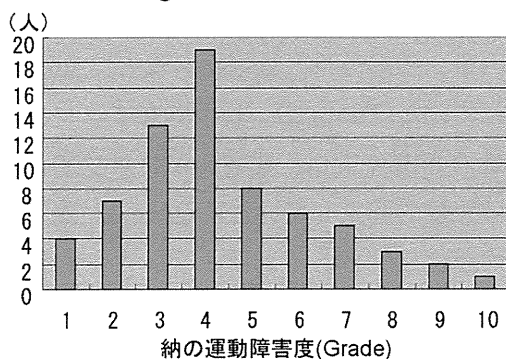
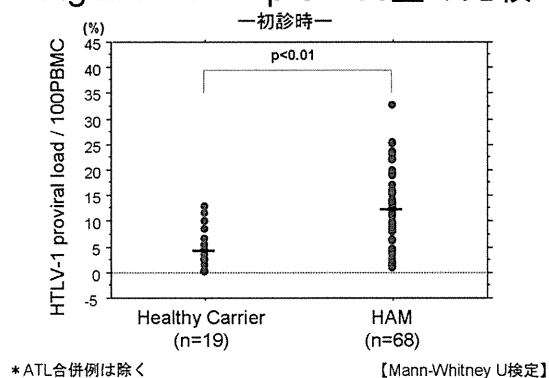


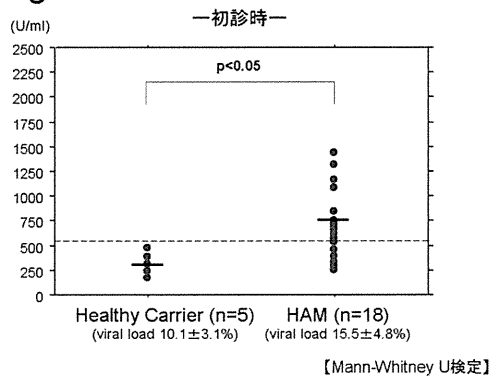
Fig 2. HTLV-1 provirus量の比較



*ATL合併例は除く

【Mann-Whitney U検定】

Fig 3. 血清sIL-2R発現量の比較



Healthy Carrier (n=5) (viral load 10.1±3.1%) HAM (n=18) (viral load 15.5±4.8%)

【Mann-Whitney U検定】

Fig 4. CD4+CD25+リンパ球でのCCR4の発現とプロウイルス量との比較

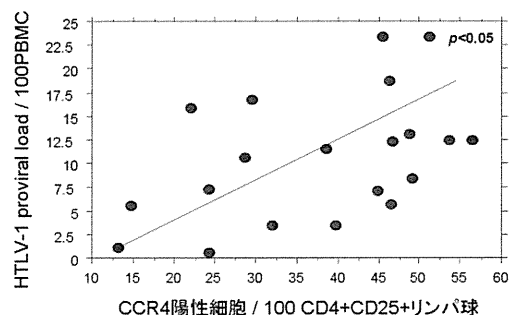
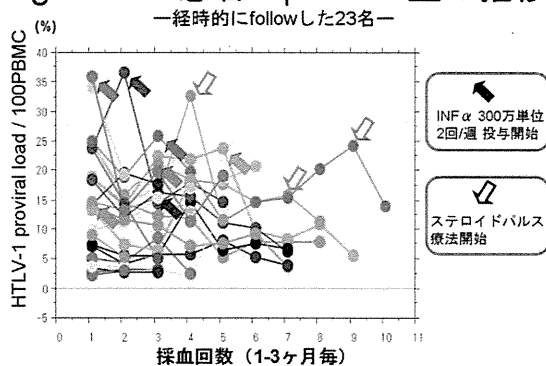


Fig 5. HAM患者のprovirus量の推移



D. 考察

関西地方においても多数の HAM 患者が確認され、今後も相当数の患者数増が見込まれた。HAM の疫学データや検査データは、従来の九州地方からの報告例と類似しており、地域特異性は認められないと思われた。一方で、多数の患者が HAM 発症後に複数の病院と診療科を受診し診断に至るまで数年を要しており、これは関西地方における HAM の認知度の低さによるものと思われた。これらの事実は、関西地方における HAM 診療・研究拠点の形成が重要であることを示しており、今後も啓蒙活動を通じて HAM 患者の集約を図っていく予定である。

HAM 患者において、末梢血プロウイルス量や血清 sIL-2R 濃度、PBMC における CCR4 陽性率の上昇が認められ、これらは疾患マーカーとして有用であることが確認された。一方で、臨床症状の悪化とこれらのマーカーが相関しないケースも少なからず認められ (data not shown)、適切なステロイドやインターフェロンの投与時期を判断するための、新規の疾患活動性マーカーの探索も重要と思われた。

ステロイドとインターフェロンは共に長

期的にプロウイルス量を低下させる傾向が認められ、自覚的・他覚的にも臨床症状の改善を認める症例も多かった。しかしながら、ほとんどの症例で納の運動障害度では Grade の変化が認められず、これは同評価法が軽度の臨床症状の改善を評価するには不十分であることが考えられた。故に、臨床症状の微細な改善を評価しうる評価スケール等が必要であり、今後は、全国の拠点機関や研究班員との連携を図り、至的な評価スケールを発案・使用することで、ステロイドやインターフェロンのより詳細な効果を判定し、有用な治療ガイドラインの作成を行う必要があると思われた。

E. 結論

関西地方においても多数の HAM 患者が確認され、同地域における HAM 診療・研究拠点の形成が重要であることが示された

F. 研究発表

1. 論文発表
特になし。

2. 学会発表
国際会議

- 1) Fujisawa J., Teduka K., Xun R., Tei M., Takenouchi N., Tanaka M. ATL-like overgrowth and clonal expansion of HTLV-1 infected CD25+ CD4+ T-lymphocyte in humanized-NOG mouse model. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, 4-8th June, 2011, Leuven/Gembloux Belgium

- 2) Teduka K., Xun R., Tei M., Ueno T., Tanaka M., Takenouchi N., Fujisawa J. Inverse correlation between Tax and CD25 expressions in HTLV-1 infected CD4 T-cells *in vivo*. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, 4-8th June, 2011, Leuven/Gembloux Belgium
- 3) Kubota R., Takenouchi N., Matsuzaki T., Takashima H., Izumo S. HLA-A24-restricted HTLV-I-specific CTL response reduces the HTLV-I proviral load but the HLA increases the risk of HAM/TSP. 15th International conference on human retrovirology HTLV and related viruses, 4-8th June, 2011, Leuven/Gembloux Belgium
- 4) Ueno T., Teduka K., Xun R., Tei M., Tanaka M., Takenouchi N., Fujisawa J. Infection of defective virus correlated with the induction of CD25 positive CD4 T-cell during early phase of infection in humanized mouse model. The Unlimited World of Microbes, XV International Congress of Virology, 11-16 September, 2011(Final Program p55)
- 5) Teduka K., Xun R., Tei M., Ueno T., Tanaka M., Takenouchi N., Fujisawa J. Inverse correlation between tax and

CD25 expressions in HTLV-1 infected CD4+ T-cells *in vivo*. The Unlimited World of Microbes, XV International Congress of Virology, 11-16 September, 2011(Final Program p114)

国内会議

- 1) 竹之内徳博、藤澤 順一、日下 博文、中川 正法：HAM 患者末梢血 T 細胞における TSLC1 発現の検討 第52回 日本神経学会学術集会 2011 年 5 月 18 日～20 日、名古屋
- 2) 和田直樹、田中正和、橋本岩男、竹之内徳博、三輪正直、藤澤順一：ウシラクトフェリン投与による HTLV-1 腫瘍抑制効果の検討 がん予防大会 2011、2011 年 6 月 20 日～21 日、京都
- 3) 塚田匡輝、田中正和、竹之内徳博、藤澤順一、園田俊郎、三輪正直：緑茶投与による HTLV-1 感染細胞特異的な抑制効果の検討 がん予防大会 2011、2011 年 6 月 20 日～21 日、京都
- 4) 竹之内徳博、手塚健太、上野孝治、梅木一美、中川正法、日下博文、岡山昭彦、藤澤順一：HAM 患者 PBMC における defective virus とプロウイルス量の関連についての検討、第 23 回日本神経免疫学会学術集会、2011 年 9 月 15 日～17 日、東京
- 5) 竹之内徳博、手塚健太、上野孝治、梅木一美、中川 正法、日下 博文、岡山 昭彦、藤澤 順一：HAM患者PBMCにお

ける欠損ウイルスとプロウイルス量の
関連についての解析、第4回 HTLV-1
研究会・合同班会議、2011年9月18日～
19日、東京

- 6) 久保田龍二、竹之内徳博、松崎敏男、
高嶋博、出雲周二：HLA-A24拘束性
CTLはウイルス量を減少させるが
HAM発症リスクを上げる、、第4回
HTLV-1研究会・合同班会議、2011年9
月18日～19日、東京
- 7) 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
- 8) 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 回日本神経感染症学会
学術集会、2011 年 11 月 4 日～5 日、
東京

G. 知的所有権の出願・登録状況

(予定を含む。)

特にない。

HAM 患者における髄液中ネオプテリン値の検討

研究分担者 永井将弘 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター 准教授
研究協力者 野元正弘 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科 教授

研究要旨：

HAM 患者と対照群として非炎症性神経疾患患者の髄液中ネオプテリン値を検討した。非炎症性神経疾患患者ネオプテリン値の平均±標準偏差は 15.4 ± 5.2 pmol/ml であり 30 pmol/ml を正常値上限として設定した。HAM 患者ネオプテリン値の平均±標準偏差は 124.1 ± 79.9 pmol/ml と対照群と比較して有意に上昇していた。

A. 研究目的

HTLV-I 関連脊髄症（HAM）は胸髄を主病変とする緩徐進行性の脊髄症である。HTLV-I に対する免疫反応による脊髄内での炎症が発症に関与すると考えられており、治療としてステロイド、インターフェロン、免疫抑制薬などが使用されている。しかし、HAM に対する標準的治療法は未だ確立されておらず、その早急な確立が課題となっている。治療評価のためには適切なバイオマーカーが必要であり、現在までネオプテリンや種々のサイトカイン、ケモカイン等が検討されてきた。髄液中ネオプテリンは T 細胞の刺激によりマクロファージから放出されるため、中枢神経における細胞性免疫活性化の指標として用いられている。今回、HAM 患者と非炎症性神経疾患患者の髄液中ネオプテリン値を測定し比較検討した。

B. 研究方法

ステロイド等免疫療法未治療の HAM 患者 7 例、非炎症性疾患（脊椎症、末梢神経障害等）82 例を対象とした。文書にて同意を得た後、腰椎穿刺にて髄液を採取、一般髄液検査後の残りを分注し -80°C で凍結保存した。

溶解後、100 μl の髄液に 0.1N HCl を加え氷上で incubation した。1% I_2 / 2% KI in 0.1N HCl 添加後、室温にて incubation した。1.5% ascorbic acid を加えた後遠心分離し上清を採取。HPLC/蛍光検出器でネオプテリン値を求めた。

C. 研究結果

HAM 患者 7 例の臨床像を表 1 にしめす。平均年齢は 62.9 才で女性の割合が 86% を占めた。平均罹病期間は 6.7 年、平均発症年齢は 56.1 才と中年以降の発症が目立つ。髄液での抗 HTLV-I 抗体価は全症例において 128 倍以上であった。

表 1. HAM 症例の profile

症例	年齢	性別	罹病期間(年)	髄液抗 HTLV-I 抗体価
1	70	M	13	512 倍
2	81	F	1	800 倍
3	48	F	2	256 倍
4	48	F	4	800 倍
5	77	F	5	512 倍
6	60	F	2	512 倍
7	56	F	20	128 倍

対照群として用いた非炎症性疾患 82 例のネオプテリン値の平均±標準偏差は 15.4 ± 5.2 pmol/ml で最高値が 28.8 pmol/ml と全ての症例が 30 pmol/ml 以下であった(図 1)。また、平均±3SD の上端は 30.8 pmol/ml であり、これらの結果から当科での髄液中ネオプテリン値の正常上限値を 30 pmol/ml とした。HAM 患者の髄液中ネオプテリン値の範囲は 54.9 ~ 230.8 pmol/ml (図 2)、平均±標準偏差は 124.1 ± 79.9 pmol/ml と対照群と比較して有意に高値を示した (p<0.01, Mann-Whitney U test)。

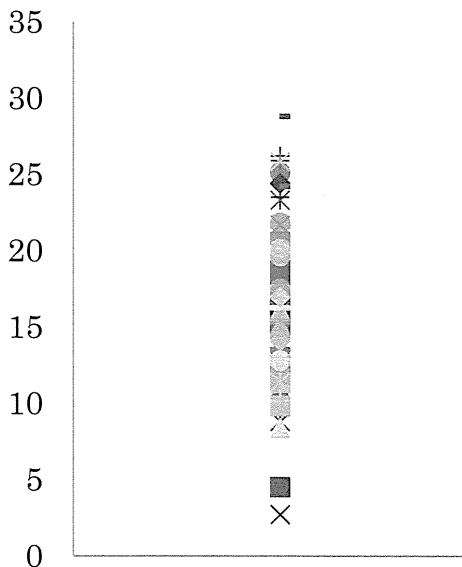


図 1. 対照群の髄液中ネオプテリン値

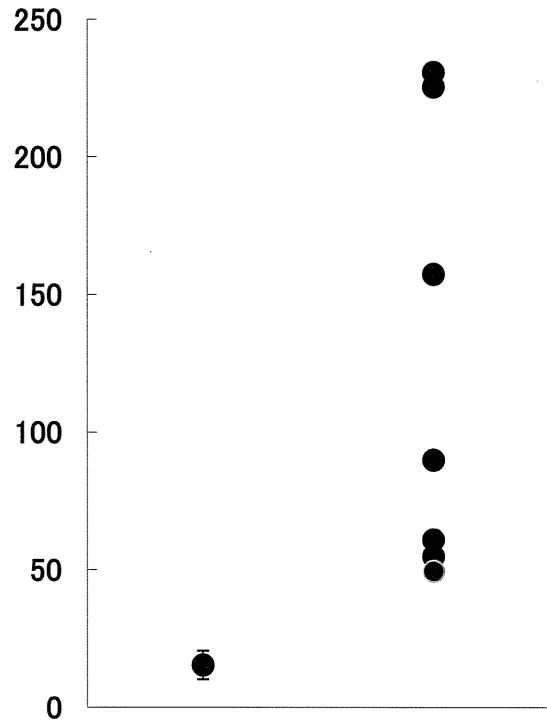


図 2. 対照群 (平均) と HAM 患者 7 例の髄液中ネオプテリン値の比較

D. 考案

HAM 患者において HTLV-I に対する免疫能が亢進していることは以前より報告されている。液性免疫に関しては、血清中抗 HTLV-I 抗体価が HAM 患者において無症候性 HTLV-I キャリアーや ATL 患者に比べて上昇している。また、髄液中 HTLV-I 抗体価も particle agglutination (PA) 法にて通常 16 倍以上であり、神経症状を合併する ATL 患者と比較しても高値である。細胞性免疫に関しては HAM 患者において HTLV-I 特異的 CD4 陽性細胞、CD8 陽性細胞とも増加している。特に HTLV-I Tax11-19 ペプチドに対する HLA-A2 拘束性 CD8 陽性細胞の頻度が高く、患者によっては末梢血中 CD8 陽性細胞の 20% がこの細胞で占められており、また、髄液中の