

表 1 高度医療実施医療機関数の推移 (2011 年 12 月 15 日現在)

iPocc 試験	GOG-0213 試験
ー事前相談：2009/8 ーIRB 承認数：46 ・申請医療機関 2009/9 ・2 施設目 2010/1 ー高度医療承認数：25 施設【目標 50】 ・高度医療評価会議 2010/1 →先進医療専門家会議 2010/4 (申請医療機関での実施承認) →受理通知 2010/5 ・2010/11 (5 施設追加承認) ・2011/1 (5 施設追加承認) ・2011/4 (5 施設追加承認) ・2011/6 (4 施設追加承認) ・2011/7 (3 施設追加承認) ・2011/11 (2 施設追加承認) ー1 例目症例登録： 2010/7	ー事前相談：2009/8 ーIRB 承認数：12 ・申請医療機関 2009/9 ・2 施設目 2010/1 ー高度医療承認数：12 施設【完了】 ・高度医療評価会議 2010/1 →先進医療専門家会議 2010/4 (申請医療機関での実施承認) →受理通知 2010/5 ・2010/9 (6 施設追加承認) ・2010/12 (6 施設追加承認) ・2011/2 (3 施設追加承認) ー1 例目症例登録： 2010/9

情報を実施医療機関とコーディネーティングセンターとで共有し、報告漏れのないよう取りまとめを行った。治験ではプロトコルが改訂されても(届出内容に変更がない限り)治験計画変更届は必須ではないが、高度医療評価制度では、高度医療実施申請書に試験計画の詳細が記載されているため、変更の届出が必要なので注意が必要であった。

さらに、高度医療実施医療機関は、年に一度(提出時期は8月)、実施状況(症例登録数、症例ごとの医療費、重篤な有害事象等)について地方厚生局への「定期報告」が必要であるため、コーディネーティングセンターが報告書の記載見本を作成して提供し、すべての実施医療機関で報告完了が確認されるまで支援を行った。

高度医療申請までの院内手続きは医療機関によりさまざまであり、所要日数の差が大きかった。なかには、IRB 承認後にさらに複数の院内会議の承認を得なければならない医療機関もあり、施設の事情を理解した柔軟な対応が求められた。

このように事務手続きにマンパワーと時間を要し、加えて国際共同試験としての対応も必要であったことから、iPocc 試験では、平成 22 年度以降、厚生労働科学研究費補助金(研究課題：進行卵巣：腹膜癌に対する腹腔内化学療法確立のための研究、課

題番号：H21-がん臨床一般-014、研究代表者：藤原恵一)より、試験の円滑な実施に必要な経費として、実施医療機関に対する症例登録料の支払いを開始した。iPocc 試験の研究代表者が所属する医療機関の長(すなわち当該厚生労働科学研究費補助金の口座管理責任者)と協力医療機関の長との間に「研究協力契約」を締結し、1 症例あたり 10 万円の症例登録料を支払うこととした。また、契約書には、協力医療機関の長は、当該医療機関における iPocc 試験実施に係る品質管理を監督する旨を記載し、試験実施体制整備への協力を依頼した。一方、GOG-0213 試験では、研究グループより、実施医療機関の責任・分担医師が米国で開催される GOG ミーティングや国内会議に参加する際の必要経費補助等を行った。このように、煩雑な事務手続きを理由に、実施医療機関における試験参加意欲が低下することのないよう、継続的に対応策を検討していった。

4 重篤な有害事象 (SAE : serious adverse event)

報告の管理

高度医療評価制度下で実施する臨床試験の重篤な有害事象報告には、「薬事法第 77 条の 4」「臨床研究に関する倫理指針」「先進医療」「高度医療」「厚生労働科学研究費」など複数の通知や指針が関連している。試験の種類により報告先や報告対象となる事象

表 2 安全性情報に関する規制当局への各種報告

規定・制度	報告すべき内容	報告期限	報告様式/報告先	報告者
倫理指針	臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合 a. 死に至るもの b. 生命を脅かすもの c. 治療のため入院または入院期間の延長が必要となるもの d. 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの e. 先天異常を来すもの	速やかに	厚生労働大臣またはその委託を受けた者	医療機関の長
先進医療	《安全性報告》副作用に限る ①死に至る又はそのおそれのある症例 ②次に掲げる症例であって、当該症例の発生又は発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が従来の治療成績から予測できないもの ア) 入院又は入院期間の延長 イ) 日常生活に支障をきたす程度の機能不全を示す又はそのおそれのある症例 ウ) ア), イ) のほか、患者を危機にさらすおそれがあるもの、①又はア) 若しくはイ) に掲げる症例に至らないよう診療が必要となるもの等の重篤な症例(例 集中治療を要する症例等)	①7日 ②15日	様式第4号 地方厚生(支)局長 保険局医療課医療係	先進医療を実施している保険医療機関(SAE発生施設)
	《健康危険情報に関する報告》 国内外を問わず、自ら実施する高度医療に係る国民の生命、健康の安全に直接係わる危険情報の収集に努め、健康危険情報を把握した場合は報告	速やかに	様式第5号 厚生労働省医政局長	
高度医療評価制度	《安全性報告》 先進医療制度 同	①7日 ②15日	様式第5号 厚生労働省医政局長 地方厚生(支)局長を 経由して厚生労働大臣	高度医療実施医療機関(SAE発生施設)
	《健康危険情報に関する報告》 先進医療制度 同	速やかに	様式第6号 厚生労働省医政局長	
厚労科研	国民の生命、健康に重大な影響を及ぼす情報	速やかに	厚生労働省健康危機管理調整官	各主任研究者
薬事法77条	保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため必要があると認めるとき		厚生労働大臣	病院開設者、医師その他の医療関係者

が若干異なるため、注意しなければならない。各々に規定されている報告義務(報告内容、報告期限、報告様式と報告者)については、表2にまとめて示す^{1,2,8~12)}。

がん領域の臨床試験では、有害事象は通常CTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)¹³⁾という共通の判定規準を用いてGrade1~5で評価される。したがって、CTCAEのGrade評価と「報告対象となる重篤な有害事象」の関係を整理する必要があった。「副作用か否か」と「予期で

きる事象か否か(既知/未知)」の情報を「CTCAE Grade評価」と統合して、報告対象に該当する事象を整理して表示する(表2,3)。

場合によっては、倫理指針に則り、全実施医療機関から直接厚生労働省への報告が必要となる有害事象もあるが、実施医療機関の多くは、治験ではない研究者主導臨床試験における当局等への報告に関する理解は十分とは言えない状況であった。コーディネーティングセンターにおいても、各通知を隅々まで読んで表にまとめるまで、状況は同様であった。

表 3 臨床研究に関する倫理指針における報告対象ならびに先進医療および高度医療における報告対象
1) 倫理指針による当局への報告対象

	Grade 1			Grade 2				Grade 3				Grade 4 & 5	
	未知/ 既知	未知	既知	未知				既知				未知	既知
				入院/入院の 延期を要する		入院/入院の 延期を要さない		入院/入院の 延期を要する		入院/入院の 延期を要さない			
関連なし	不要	不要	不要	要	不要	不要	不要	不要	不要	要	不要		
関連を否定 できない	不要	不要	不要	要	不要	不要	不要	不要	不要	要	不要		

上記以外で

- ・永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ・先天異常を来すもの

2) 先進医療および高度医療評価制度による当局への報告対象

	Grade 1			Grade 2				Grade 3				Grade 4 & 5	
	未知/ 既知	未知	既知	未知				既知				未知	既知
				入院/入院の 延期を要する		入院/入院の 延期を要さない		入院/入院の 延期を要する		入院/入院の 延期を要さない			
関連なし	不要	不要	不要	不要	不要	不要	不要	不要	不要	不要	不要	不要	
関連を否定 できない	不要	不要	不要	15 日以内	不要	※15 日以内	不要	不要	不要	7 日以内	7 日以内		

※発生数、発生頻度、発生条件等の発生傾向が従来の治療成績から予測できないもの
Grade 4 の報告対象は非血液毒性のみ

被験者の安全確保には、試験全体の安全性情報を一元管理することが重要である。特に重篤な有害事象の発生頻度が高いがん領域の臨床試験では、安全性情報の収集、報告対象か否かの確認、タイムリーな当局報告、すべての関係者や IRB への伝達、迅速な対応策の検討と周知徹底、記録の保管までがスムーズに流れる体制整備とプロセス管理が必須といえる。

今回の 2 つの臨床試験では、コーディネーティングセンターが実際に安全性情報の管理を担当しているが、その支援を通じて、副作用の発現が多いがん領域の臨床試験であるにもかかわらず、CRC が担当していない施設が多く、医師に相当の負担がかかっていることがわかった。

5 試験薬の管理

試験薬の搬入・保管・廃棄を適切に行うには、高度医療に係る申請前に、担当医師が実施医療機関内において試験薬管理が可能な部署（薬剤部または臨床試験管理室等）の協力体制を築いておくことが必

須であった。

また、試験薬の提供に関する交渉は、試験の実施可能性を大きく左右するものであった。iPocc 試験では、カルボプラチンとパクリタキセルの両試験薬が「高度医療」に該当したため、2 つの試験薬を研究費で購入するか、製薬企業に無償提供してもらうか、あるいは患者に薬剤費を全額自費請求するかを検討しなければならなかった。しかし、総額数億円の試験薬経費を研究費で賄うことは無理であった。これを、患者に自己負担してもらうにも高額となるため、試験計画が頓挫していた。そこで、製薬企業 4 社（ブリストル・マイヤーズ株式会社、サンド株式会社、日本化薬株式会社、沢井製薬）に本試験の重要性を説明して試験薬の無償提供について依頼したところ、承諾を得ることができた。医療用医薬品製造販売業公正取引協議会の承認を得た後に、各社と試験薬の無償提供に関する覚書を締結した。また、保管・配送業者については、アルフレッサ株式会社に委託した。コーディネーティングセンターは医療

機関における試験薬オーダーから搬入までの流れが円滑に行われるように支援した¹⁴⁾。

また、コーディネーティングセンターは、実施医療機関へ搬入済の試験薬の使用期限についても定期的な確認を行った。iPocc 試験では予定よりも進捗が遅れたため、せっかく提供を受けた試験薬が使用期限切れとなる事態が発生した。使用期限間際となった試験薬は医療機関へ搬入できず、廃棄処分しにせざるをえなかった。通常、抗癌剤の有効期限は2〜3年と短いため、症例登録スピードを十分に考慮したうえで、試験薬の受領計画を立てることが重要であった。

一方、GOG-0213 試験では、試験薬であるペバシズマブは米国 NCI (National Cancer Institute) より無償提供された。臨床試験薬を輸入するために、「医薬品等輸入監視要領の改正について(薬食発 1227 第7号)別添 医薬品等輸入監視要領¹⁵⁾」に則り、関東信越厚生局または近畿厚生局にて「薬監証明」(輸入する医薬品等の内容・数量等が妥当であること、および販売、賃貸、授与を目的とした輸入でないことが確認された場合に交付される証明書)の交付を受け、通関業者がこれを税関に提示して、試験薬の輸入を行った。

コーディネーティングセンターの担当者は、臨床試験薬の輸入者となる実施医療機関の試験責任医師より委託を受け、薬監証明の申請と受領を代行し、これまでに25回の輸入を実施した。輸入に際し、特に調整を要したのは、以下の5点であった。

①関東信越厚生局と近畿厚生局では申請時に必要な書類が異なり、通知には記載されていない書類も準備が必要であった。

②米国 NCI の規定により週末にかかる試験薬の輸出、日本と米国の時差、および厚生局の受付時間の都合により、輸入スケジュールには時間的猶予が全くなかったため、輸入プロセスの厳密な管理が必要であった。

③コーディネーティングセンターの担当者が薬監証明の代行申請を行うため、書類の不備不足等による輸入トラブルが発生しないよう、試験薬輸入に関する手順書ならびにチェックリストを作成して確認を行った。

④試験薬は冷蔵保存(2〜8°C 管理)を要したため、

コーディネーティングセンターでは必ず規定の期日前に配送されるように調整を行い、医療機関では受領時にチェックリストを用いて試験薬の確認を行った。

⑤試験薬の配送状況については、通関・配送業者(FedEx)と随時情報を共有し、配送遅滞のないよう注意した。

このような調整により、温度管理が必要な臨床試験薬であっても、薬監証明により頻回に輸入して医療機関に直接搬入することが可能であった¹⁶⁾。

6 モニタリング体制

高度医療評価制度下で実施する臨床試験においては、モニタリング体制の整備が要件の1つに定められている¹⁾。関連通知には、モニタリングの具体的な方法については規定されていない。したがって、試験ごとに目的、デザイン、複雑さ、規模、エンドポイント等のリスクを考察して、具体的なモニタリング方法や確認対象とする項目を決定した。

具体的には、モニタリング方法としては、iPocc 試験と GOG-0213 試験のいずれにおいても、医療機関の試験実施体制・支援体制が治験とは異なり医療機関間差が大きいこと、さらに、公知申請による薬事法上の承認申請を目指すデータであることから、データセンターにおいて臨床データの確認作業を行う「セントラルモニタリング」単独ではなく、症例登録のあった全医療機関を実際に訪問してデータの確認を行う「オンサイトモニタリング」に「セントラルモニタリング」を併用する方法を選択した。

また、確認対象とする項目については、IRB 承認状況や説明同意文書の内容、試験薬の保管状況、ならびに全症例の同意書および必須文書の保管状況を、iPocc 試験と GOG-0213 試験のいずれにおいても、全実施医療機関における確認必須項目とした。さらに、被験者の臨床データについては、GOG-0213 試験では、原則として全データ項目について全症例の確認(診療録等の原資料の照合)を実施した。一方、iPocc 試験では、“特に重要なデータ”のみ全症例の確認を行い、その他のデータについては、あらかじめ選択した症例でのみ確認を行う「サンプリングモニタリング」を実施した。iPocc 試験において選択した“特に重要なデータ”は、エンドポイントの評価ならびに被験者の安全性に大きく影響する可

能性がある、増悪日 (RECIST 判定¹⁷⁾) と死亡日、各サイクル開始時の投与量と投与前検査値、試験治療終了時の情報、および重篤な有害事象の情報であった。

III 考 察

高度医療評価制度により、未承認薬や適応外使用薬を用いた臨床試験を、保険診療の枠組みの中で実施することが可能となった。しかし、実際に新薬や適応外使用の抗がん剤を用いた臨床試験を計画する時、医師主導治験、高度医療、通常の保険診療下で実施する臨床試験のいずれが適切なのか、その線引きはいまだに明確とはいえない。最も単純な対応は、薬事法上の承認申請を目的とした試験であれば、医師主導治験を選択することであるが、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」¹⁸⁾の遵守には膨大な人手と資金が必要で、その遂行は困難を極める。(なお、米国においても GOG-0213 試験は薬事規制対象外、すなわち IND exemption¹⁹⁾の臨床試験として実施されている。) 一方、後 2 者の選択方法にも難渋する。その理由は、すべての適応外使用の臨床試験は高度医療への申請が必須というわけではない点である。

たとえば、再審査期間が終了し、医学上公知の薬効が認められている市販薬であれば、厳密には適応外使用であっても保険支払を認めるとした、いわゆる「55 年通知」²⁰⁾を活用して、通常の研究者主導臨床試験として実施する選択肢は残されている。ただし、この場合、診療報酬支払いを拒否されるリスクがゼロではない。保険査定された医療機関ならびに同じ都道府県内の医療機関では、当該臨床試験が実施不能となるリスクもある。このリスクと、臨床試験の実施により治療エビデンスを確立して患者さんの利益につながる可能性の両面について、実施医療機関に理解を求めなければならないが、これも非常に困難な作業である。厚生労働省医政局研究開発振興課の高度医療担当官と高度医療に係る事前相談を行う際には、本件に関する十分な議論を行う心構えでのぞむことが必要である。

これら、どの方法で試験を行うべきかという判断の助けとして、過去の事前相談において「医師主導

治験として実施すべき試験」「高度医療評価制度で実施すべき試験」「通常の臨床試験として実施すべき試験」としてアドバイスされた事例リストを理由付きで公開されることをお願いしたい。

高度医療評価制度下で実施する臨床試験では、高度医療申請手続きに時間がかかるため、特に試験準備期間をいかに短縮できるかが課題といえる。そのためには、高度医療としての試験実施をできるだけ早く決定して準備に取り掛かること、ならびに申請書類作成の支援により負担感を軽減することが重要と考える。しかし、コーディネーティングセンターで実施できるのは書類上の支援にすぎず、限界がある。医療機関の IRB/倫理審査委員会が臨床研究に関する倫理指針の要件を満たすように改善策を講じることや、医療機関の事務部門や薬剤部に高度医療評価制度下で臨床試験を実施する際の協力を依頼する交渉等の院内調整は、当該医療機関内の担当者が行わざるをえない。この担当者は必ずしも医師である必要はないのだが、多くの実施医療機関の主たる担当者は医師であった。医師自らが院内調整に奔走しなければならぬ医療機関の体制が改善されなければ、高度医療評価制度の発展はないのではないだろうか。高度医療評価制度下で実施する臨床試験においても、治験と同様に CRC の協力が必須と考える。

多施設共同試験の実施体制について、協力医療機関を随時追加していく方法はタイムロスを生じて効率が悪いことがわかった。各医療機関内の調整・準備に多大な日数を要する等の事情を考慮して、随時準備が整った医療機関を追加する方法をとったが、症例登録の遅延、廃棄試験薬の発生、コーディネーティングセンターの業務量増加が明らかになった。可能ならば、準備段階で実施医療機関を決定し、短期間に多くの医療機関の申請準備を進めるほうが効率が良いであろう。また、研究組織を一から構築するには膨大な費用とマンパワーと時間を要すことから、臨床試験グループの既存組織を活用して、高度医療評価制度運用のノウハウを蓄積していくことが期待される。

高度医療評価制度下で実施する臨床試験を推進するうえで、実施医療機関への研究費配分は重要な課題である。医療機関では、「たとえ医学上重要な臨床

試験であっても、実施医療機関側の負担が大きすぎる」「治験ならば受託研究費があるが、高度医療では業務量に見合う研究費配分がないので、CRC による支援はできない」等の意見があった。たとえば、高度医療の実施が病院機能評価において実績として評価されることは、高度医療評価制度下で実施する臨床試験参加のインセンティブになりうるが、それだけでは不十分である。実施医療機関に対して、必要経費を賄えるだけの研究費配分がなければ、高度医療評価制度下で実施する臨床試験の推進、ならびに医療機関におけるデータの品質管理は困難である。公的研究費の運用については、①高度医療の承認と公的研究費の採択を一本化する、②高度医療として実施する大規模第Ⅲ相試験の研究費は、実際の研究計画に即した長期複数年度にわたる予算計画申請ができる枠組みを作る、などの対応を要望したい。また、今後は研究者が研究費を準備してくるのを待つだけでなく、「研究費確保と予算管理」も大事な研究支援であるという認識が、コーディネーティングセンターや医療機関の担当者にも必要なのではないかと考える。

安全性情報の管理については、重篤な有害事象報告の流れをシンプルにすることが最大の課題である。そのために、複数の関連通知を見直し、報告先の一歩化に向けた検討を当局に依頼したい。

具体的には、まず、副作用と健康危険情報の報告様式の統一を望む。高度医療と先進医療の通知^{1,2)}では、様式は全く同じであるにもかかわらず、様式番号が異なるため、同一の副作用ならびに健康危険情報の報告を、別々の様式に記載して報告しなければならない。これが統一されれば、多少なりとも実施医療機関の業務効率化につながると思われる。さらに、将来的には、報告すべき安全性情報の統一と報告先の一歩化を望む。表 2, 3 に示したように、先進医療および高度医療の通知^{1,2)}と臨床研究に関する倫理指針⁸⁾において、厚生労働省へ報告すべき安全性情報と報告先が若干異なっている。すべての臨床試験において、厚生労働省へ報告すべき安全性情報が統一され、報告先が一歩化されるように、各通知の見直しを希望する。

重篤な有害事象報告は、迅速にコーディネーティングセンターに届かなければ、タイムリーな当局報

告や他の医療機関への連絡等の対応はスタートしない。したがって、実施医療機関からの報告漏れの防止対策が重要となる。まずは、複雑な安全性情報の取扱いを表 2, 3 に例示したように整理し、プロトコルまたはマニュアルに明記する必要がある。そして、高度医療評価制度下の臨床試験を実施するすべての実施医療機関の責任医師・分担医師・CRC 等の関係者に、「研究者主導臨床試験における安全性情報の取扱い」について周知徹底していくことが今後の課題である。

試験薬の入手交渉は、試験の実施可能性を大きく左右する。特に大規模な第Ⅲ相試験において未承認・適応外薬を試験薬として用いる場合に、薬剤が無償提供されず患者の自己負担となった場合には、試験そのものが成り立たない。長期展望として、研究者個人が製薬企業と直接交渉するのではなく、国（または公的事業として委託された機関等）が戦略的な新規治療法の開発や適応拡大のために、企業との交渉に積極的に関わる新たな仕組みを望む。また、これらの交渉にコーディネーティングセンターの担当者等も加わり、「臨床試験チーム」として試験薬の入手交渉を含む試験準備を進める体制を構築していく必要がある。

さらに、iPocc 試験のように、すでに同一疾患に対して承認されている薬剤と同一の試験薬を用いて用法・用量の変更のみを検証する試験では、高度医療に該当する用法・用量についても一定の条件下では健康保険の使用を許可する等、より柔軟な高度医療評価制度の運用が期待される。

GOG-0213 試験では米国 NCI より無償提供された「臨床試験薬」の抗がん剤を、薬監証明により輸入して医療機関に直接搬入するシステムを確立した。これには申請書類準備や配送手配など多くの調整業務を伴うため、コーディネーティングセンター等による中央管理体制が必須と考える。今後、試験薬の輸入をより円滑に行うために、薬監証明に関連した要望を以下に記す。①関東信越厚生局と近畿厚生局では、薬監証明を申請した時に提出を求められる資料が異なるが、通知や「医薬品等輸入監視要領」にはこれらの提出書類の詳細について記載されていないので、例示を望む。

②公的な審査を受けて高度医療として承認された

臨床試験であるにもかかわらず、基本的な追加資料（輸入者の医師免許証、全ての IRB 申請書類と承認書等）の提出を求められる点について検討を望む。例えば、高度医療として承認された試験については、試験薬輸入に際し、地方厚生局長より当該医療機関の設置者宛に保険診療との併用を許可する旨を通知した「先進医療の届出の受理について（通知）」の写しを薬監証明の申請書類に添付すれば、高度医療評価会議の審査時に提出した書類と重複する追加資料等の提出は、原則として求められないような仕組みを期待する。

高度医療評価制度下で実施する臨床試験のモニタリングについては、検討すべき課題が多い。研究者主導臨床試験では、オンサイトモニタリングに、治験のように高額な経費をかけない体制作りが求められる。したがって、①セントラルモニタリングのみでデータの信頼性に問題を生じないか、②モニタリング業務は外注がよいか、自前でモニター養成を行う方がよいか、③効率的なモニタリングの実施方法は何か等について更なる検討が必要である。

今後の課題は、試験ごとに作成したモニタリング計画書を、試験終了後にコストと効果の両側面から評価することである。オンサイトモニタリング不要を決断するには、実施医療機関内での CRC 支援と内部監査の実施体制の確立が大前提と考える。

最後に、このようなコーディネート業務のノウハウ共有と人材育成の重要性について強調したい。高度医療評価制度下で実施する臨床試験の支援では、通常の臨床試験支援とは異なるスキルの必要性がクローズアップされた。例えば、申請書等の文書作成、関連通知の情報収集と解釈、安全性情報の管理等のタスクに加え、プロジェクトマネジメント（人/物/予算/時間の管理）、交渉力、モニタリング等の業務評価能力、制度上の問題点の指摘と代替案を提示できる能力を持つ人材が求められる。今後は、これらを取得するための系統的な教育研修プログラムの開発、ならびにコーディネート業務に関する情報共有の場が広がることを望む。

結 論

本研究では、高度医療評価制度を用いたがん臨床

試験支援の経験をもとに、運用上の問題点を抽出した。通常のがん臨床試験では、複雑なプロトコルや長期にわたる試験全体の品質管理を目的として、試験単位の「研究事務局」を設置することが多いが、その業務をだれがどこまでやるかは試験ごとに大きく異なる。このような継続性のない体制では、高度医療評価制度のように、複雑な手続きと高品質のデータ管理が要求される場合に、個別に対応することは困難であり、極めて非能率的であるように思われる。したがって、本制度下で多施設共同がん臨床試験を実施する場合は、経験を積んだコーディネーティングセンターの役割が非常に重要であると考えられた。様々なコーディネート業務の中でも、特に、高度医療評価制度を用いて臨床試験を実施する理由の明確化と薬事承認までのロードマップの作成、試験実施体制の整備、高度医療に係る申請書等の作成支援、重篤な有害事象報告の管理、試験薬の管理、およびモニタリング体制の整備については、欠くことのできない重要な支援業務が存在することが明らかになった。

文 献

- 1) 高度医療に係る申請等の取扱い及び実施上の留意事項について（平成 21 年 3 月 31 日付 医政発第 0331021 号 厚生労働省医政局長）
- 2) 「厚生労働大臣の定める先進医療及び施設基準の制定等に伴う実施上の留意事項及び先進医療に係る届出等の取扱いについて」の一部改正について（平成 22 年 4 月 9 日付 保医発 0409 第 7 号 厚生労働省保険局医療課長および厚生労働省保険局歯科医療管理官）
- 3) 第 13 回 高度医療評価会議 議事次第・議事録
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/s0129-8.html>
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/01/txt/s0129-11.txt>
- 4) 第 47 回 先進医療専門家会議 議事次第・議事録
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/s0416-6.html>
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/txt/s0416-8.txt>
- 5) 10/04/21 平成 22 年 4 月 21 日中央社会保険医療協議会総会議事録
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/04/txt/s0421-6.txt>
- 6) UMIN 臨床試験登録システム, UMIN Clinical Trials Registry (UMIN-CTR)
<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>
- 7) 適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて（平成 11 年 2 月 1 日 研第 4 号 医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長 厚生省医薬安全局審査管理課

- 長)
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2010/02/dl/s0208-9r.pdf>
- 8) 臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省告示 平成 20 年 7 月 31 日全面改正)
<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/>
- 9) 先進医療に係る健康危険情報の取扱いについて (厚生労働省保険局医療課長および厚生労働省保険局歯科医療管理官 平成 20 年 8 月 20 日付保医発第 0820001 号)
- 10) 医療機関等からの医薬品又は医療機器についての副作用, 感染症及び不具合報告の実施要領の改訂について (厚生労働省医薬食品局長 平成 22 年 7 月 29 日付薬食発 0729 第 2 号)
- 11) 厚生労働科学研究費補助金取扱細則 (厚生労働省告示 平成 23 年 3 月 31 日科発 0331 第 8 号一部改正)
<http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/hokabunya/kenkyujigyou/>
- 12) 薬事法第 77 条の 4 の 2 副作用等の報告
<http://www.houko.com/00/01/S35/145.HTML#s10>
- 13) 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (略称: CTCAE v4.0)
[CTCAE v. 4.03/MedDRA v. 12.0 (日本語表記: MedDRA/J v. 14.0) 対応-2011 年 12 月 17 日]
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20111217.pdf
- 14) 青谷恵利子, 久木野しのぶ, 野中美和, 長尾昌二, 藤原恵一. 高度医療評価制度を用いた大規模第Ⅲ相がん臨床試験への取り組み. Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療, 日本臨床試験研究会雑誌), 38 : S59-64, 2010
- 15) 医薬品等輸入監視要領の改正について (厚生労働省医薬食品局長 平成 22 年 12 月 27 日付薬食発 1227 第 7 号
- 別添 医薬品等輸入監視要領)
http://kouseikyoku.mhlw.go.jp/kantoshinetsu/gyomu/bu_ka/shido_kansa/iyakuhin_yunyu.html
- 16) 牛谷真由美, 青谷恵利子, 川上温子, 坪井沙絵, 竹内正弘, 藤原恵一, 紀川純三. 国際共同臨床試験の試験薬輸入の支援. 日本臨床薬理 (Jpn J Clin Pharmacol Ther) 42 Suppl : S-335, 2011.
- 17) 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン (RECIST ガイドライン) -改訂版 version 1.1-日本語訳 JCOG 版 ver. 1.JCOG 運営委員会承認 2010 年 6 月 14 日.
http://www.jcog.jp/doctor/tool/RECISTv11J_20100810.pdf
- 18) 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」の運用について (厚生労働省医薬食品局審査管理課長 平成 23 年 10 月 24 日薬食審査発 1024 第 1 号)
<http://www.hourei.mhlw.go.jp/hourei/doc/tsuchi/T111026I0030.pdf>
- 19) Guidance for Industry : IND Exemptions for Studies of Lawfully Marketed Drug or Biological Products for the Treatment of Cancer. (U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, January 2004)
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/UCM071717.pdf>
- 20) 保険診療における医薬品の取扱いについて (厚生省保険局長 昭和 55 年 9 月 3 日 保険発第 51 号)
<http://www.sypis.jp/goui.pdf#search='55年通知とは'>

* * *

特集 HAM (HTLV-1 associated myelopathy)

HAM専門外来の取り組み*

● 山野嘉久** / 佐藤知雄** / 新谷奈津美** / 安藤 仁** / 八木下尚子**

Key Words : HTLV-1, HAM, adult T-cell leukemia, specialty outpatient, tropical spastic paraparesis, counseling

はじめに

HTLV-1 (human T-cell leukemia virus type 1) は, 成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia : ATL) や神経難病である HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy : HAM) などひき起こすヒトレトロウイルスである。このウイルスは縄文時代以前からわが国に存在し, 主に母乳を介した母子感染により現代まで引き継がれてきたといわれている。約20年前に実施された全国疫学調査では, 本邦での感染者数は約120万人で, 約半数の感染者が九州地方に偏在していることが明らかとなったが, 母乳栄養方法の変化などにより感染者は自然減少するであろうとの予測がなされ, 無用な差別や費用対効果などの理由から感染予防に関する全国的な対策は講じられず, 感染予防対策は各自治体の判断に委ねられることになった。しかしながらその後, HTLV-1 に対する国民や医療関係者の関心は低くなり, 逆に「風土病」という偏見が生まれ, 感染者や患者はかえって不当な差別を受けるようになっていった。約20年ぶりに実施された最近の全国疫学調査で, 本邦における感染者数は約108万人と

いまだに多くの感染者が存在することが明らかとなり, さらに感染予防対策を実施していた九州地方では感染者数が減少したが, 関東などの大都市圏ではむしろ増加していることが判明した。HTLV-1の全国への感染拡散を予防するためにはこれまでの感染予防対策では不十分であり, 全国レベルでの感染予防対策の実施が急務であることが示されたのである。これらの経緯を踏まえ, 2010年(平成22年)9月, 政府に「HTLV-1 特命チーム」が発足, 全国一律で公費による妊婦 HTLV-1抗体検査や, HAM, ATL などの関連疾患に対する総合的な対策「HTLV-1総合対策」の実施が決まった。筆者は2007年(平成19年)に関東地区で初のHAM専門外来を開設したが, 予想以上にHAM患者が多いことに驚かされ, また, HAM患者を取り巻く医療・社会環境の地域的な差異に気づかされた。本稿では, 筆者の鹿児島および関東地区でのHAM診療・研究, 患者支援活動の経験から, HTLV-1キャリアやHAM患者の診療の現状や問題点などについて概説する。

関東でHAM専門外来を開設して —HAMの診療の現状—

HAMは1986年に納らにより一つの疾患単位として提唱され¹⁾, 2009年度からは国の難治性疾患克服研究事業の対象疾患(いわゆる難病)に認定

* Outpatient clinic specialized for HAM/TSP.

** Yoshihisa YAMANO, M.D., Ph.D., Tomoo SATO, M.D., Ph.D., Natsumi ARAYA, Ph.D., Hitoshi ANDO, M.D. & Naoko YAGISHITA, Ph.D.: 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター病因・病態解析部門〔〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1〕; Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa 216-8511, Japan.

されている。初期症状は、歩行の違和感、足のしびれ、足がもつれる、走ると転びやすいなどであるが、多くは進行し、歩行困難、頻尿、尿閉、高度の便秘などが出現し、徐々に日常生活が困難になる。重症例では下肢の完全麻痺や体幹の筋力低下による座位保持困難により、寝たきりになる場合もある²⁾。最近の疫学調査では全国のHAM患者数は約3,000例と推定され、元来HTLV-1キャリア同様、九州地方で多かったHAM患者が、関東などの大都市圏で増加していると報告されている。

筆者は長年、鹿児島大学でHAMの診療・研究に携わりながら、HAM患者会(アトムの会)の顧問として患者のサポートに努めていた。2006年(平成18年)に関東に赴任し、HAM患者会の関東支部会に参加した際、会員より「HAM専門外来を実施して欲しい」という声が多数上がった。会員らによると関東にはHAMの専門医がいないために、診断や治療に不安を感じていること、なかには九州の病院まで診察に行く方もいるという現状があったのである。

そのような声に後押しされ、われわれは2007年(平成19年)4月から関東でHAM専門外来を開設し(<http://nanchiken.jp/ham/>)、これまでに95例のHAM患者が受診し、現在79例の患者を継続的に診療しているが、その診療を通してさまざまな問題点が浮かび上がってきた。たとえば、発病してから診断されるまでに平均で約5年と時間がかかっている、HAMの経過にバリエーションのあることが必ずしも認識されていない、疾患活動性を評価するための検査が実施されていない、治療を受けていない患者が多い、などである。このような問題の背景には疾患の認知度が低い、HAMの臨床経過に関する情報不足、疾患活動性の評価法や治療方針の決定に関する指針やマニュアルが確立していないことなどがあげられる。HAMのように希少な疾患は日常的に遭遇することは少なく、神経内科医でもHAMの診療に慣れていないことが多いのが現状であろう。

HAM専門外来で提供する特殊な検査

HAMは前述した進行性の両下肢痙性不全麻痺

の症状に加え、血清および髄液中の抗HTLV-1抗体が陽性であり、その他のミエロパチーをきたす脊髄圧迫病変、脊髄腫瘍、多発性硬化症、視神経脊髄炎などの鑑別をした上で確定診断される。

HAMにおける脊髄炎症の程度は患者の疾患活動性や予後ときわめて強い相関があり、その把握は治療方針決定や治療効果の判定において重要である。脊髄での炎症の程度を評価するためには髄液検査が必須であるが、一般的な髄液検査で把握できる細胞数やIgG濃度などでは、HAMの炎症を把握するには感度が低いという問題点があり、これらの値が正常でも症状が進行する患者が存在するので注意が必要である。現時点では髄液中のネオプテリン濃度とinterferon gamma-induced protein 10(IP-10)濃度が、これらと比較して感度が高く、重症度との相関性もかなり高く(論文準備中)、HAMの疾患活動性の把握に有用と考える。しかし、これらマーカーの測定は保険承認されていないという難点がある。

また、HAMは感染細胞数(ウイルス量)が多いと発症リスクや発病後の予後とある程度関連することが報告されており³⁾⁴⁾、ウイルス量の測定は患者におけるHTLV-1制御の程度を把握するうえで有用である。ウイルス量の測定はエイズや肝炎ウイルスが血清中の濃度を測定するのと異なり、HTLV-1はウイルスが血清中に存在しないため、PBMC中に感染している割合をreal-time PCR法により測定する系が各研究室レベルで確立されている⁵⁾。現状ではHTLV-1ウイルス量の定量的測定を実施している施設は全国でも数少なく(HTLV-1情報サービス参照：http://www.htlv1-joho.org/medical/medical_exam.html)、外注検査で測定することはできない。

われわれのHAM専門外来では、大学の倫理委員会で承認された同意書に基づき、十分な説明と同意のもと、HAM患者の血液・髄液を採取し、大学の研究室で髄液ネオプテリン、髄液IP-10や血中ウイルス量、血清中可溶性IL-2受容体濃度を測定、その結果を患者にフィードバックし、治療方針決定や治療効果判定などに役立てている。採取した検体は個人情報管理者により番号化されたのち研究に利用されるため患者のプライバ

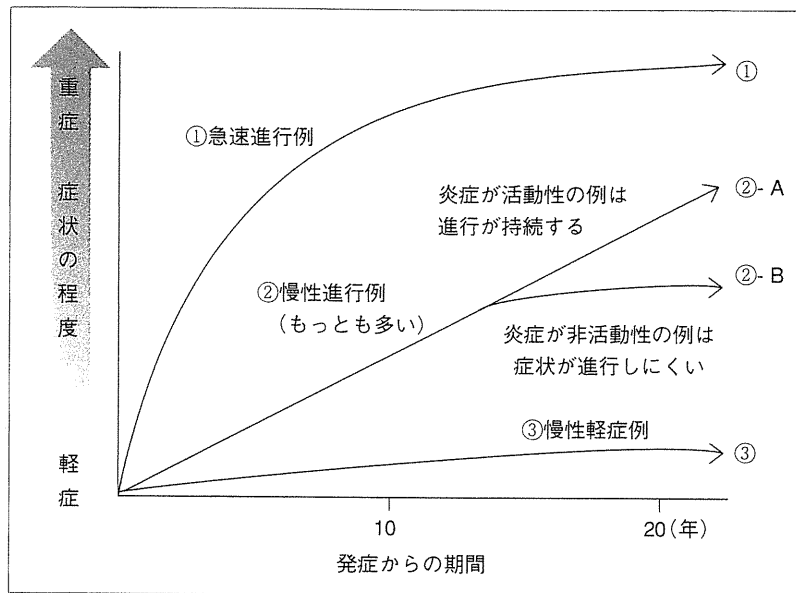


図1 HAMの臨床経過の特徴

シーは嚴重に保護されている。また、後述する国の難病資源バンクにも一部提供し保存される。このようにHAM専門外来と研究室が連携をとることにより、臨床上有用性の高いバイオマーカー開発や治療薬開発にとって詳細な臨床データを共有することは大きな利点であり、また、患者にとっても一般外来で実施困難な検査結果のフィードバックを受けることで、診療への意欲が向上し、より病状に即した治療を受けられるという利点がある。

経過と疾患活動性を把握して 治療方針決定を

HAMの臨床経過の特徴を図1に示す。HAMは年単位で緩徐に慢性に進行する場合が多いが(慢性進行例)、なかには脊髄での炎症が強く、症状が急速に進行し数カ月で歩行不能となる例もみられる(急速進行例)。一方で、運動障害が軽度のまま数十年以上の長期にわたり症状がそれほど進行しない例も認められる(慢性軽症例)。経過は疾患活動性(脊髄での炎症)の程度を反映している場合が多いので、治療方針を決定する上でこれらの特徴を考慮する必要がある、そのためには脊髄での炎症マーカー(髄液の細胞数、ネオプテリン、IP-10など)の測定は、HAMの治

療方針決定や治療効果の判定においてきわめて重要な検査である。

このようにHAMは、病気の進行の早さや炎症の強さを把握し、それに応じて治療内容を決定することが重要であるが、HAMがこのように個人差が大きいことは意外と知られておらず、大変残念なことに慢性軽症例で炎症所見も認めないのに大量のステロイド療法が選択されている症例や、急速進行例で炎症所見が強いにもかかわらず治療が施されておらず、車椅子が必要な状態になってから専門外来を受診する症例などが散見されるのが現状であり、正確な情報を全国的に普及させる必要性が高い。これからHAMの診療を一般化し、全国的な診療レベル向上を実現するには、「疾患活動性の評価方法の確立とその重症度に応じた治療指針の作成」に関する研究の実施が急務であると考えられる。現在、HAMに関する厚生労働省研究班でその対策や開発に取り組んでいる。

HAMの治療の現状とこれから

HAMの理想的な治療は炎症を沈静化させるとともに、原因となっているHTLV-1感染細胞を根絶することであろうが、その目的を達成できる治療法はまだ研究開発中である。現状ではでき

るだけ発症早期に脊髄炎症を抑え、少しでも病気の進行を抑制するための治療が中心であり、病型に応じプレドニゾン(PSL)やインターフェロン α (IFN- α)などが用いられる。PSLはもっとも使用された実績があり、多くの後ろ向き研究があるが、規模の大きなものでは131名の患者で81.7%に有効、69.5%に著効し、同じ報告でIFN- α は32名の患者で62.5%に有効、21.9%に著効を示している⁶⁾。しかしながら、よくデザインされた前向き臨床試験の報告がないために、PSLの有用性に関する情報は不足している。たとえば、投与時期や投与量に関する信頼できるデータがない。IFN- α に関しては、二重盲検法による多施設共同臨床試験が実施され、計48名の患者を対象として28日間毎日注射療法を行った場合に容量依存的に効果を有することが報告された⁷⁾。しかしながら、長期治療の有効性や忍容性に関しては研究が不十分である。また、IFN- α の投与時期に関する一定の見解はない。

このようにHAMの治療に関するエビデンスは不足している状況ではあるが、われわれはHAMの治療に際して、経過や炎症の程度に応じて計画を立てるように努めている。症状の進行が早く髄液の細胞数やネオプテリン値がきわめて高い「急速進行例」では、メチルプレドニゾンパルス療法後にPSL内服療法を実施する。その後、症状の進行が食い止められたらPSLは速やかに減量を図り、経過や髄液所見、年齢などを参考に維持量を決定する。維持療法としてIFN- α の併用を試みる場合がある。症状が年単位で進行する「慢性進行例」は、炎症の有無により「活動性」と「非活動性」に分けることができる。「活動性」の症例には炎症の程度によるが、少量のPSL内服継続(5~10mg隔日投与)あるいはIFN- α 治療が有効であることが多い。ある程度の障害を有していても髄液で炎症所見に乏しい「非活動性」の症例はそれほど進行しない場合が多く、これらの治療は積極的には実施していない。「慢性軽症例」は炎症も非活動性であり、これらの治療は積極的には実施していない。もちろん、リハビリや排尿排便障害・疼痛などの合併症状に対する治療はいずれの症例も必要である。

HAMの治療の最終目標は長期予後の改善であ

る。PSLもIFN- α も長期間の治療成績に関するエビデンスはないが、われわれの後ろ向き調査ではPSL長期内服継続例が非内服群よりも髄液のネオプテリン値が低く、重症度も低いという結果を得ている(データ蓄積中)。

しかし、PSL長期内服は副作用の問題があり、また、IFN- α 注射療法も効果発現に週3日以上注射を必要とすることや費用、副作用の問題のため長期間の継続は困難で、これらの治療薬の長期使用患者は限定されるのが現状であり、より効果や長期忍容性に優れた新規治療薬開発の要望が強い。しかしながら、HAMが希少疾患であるために、新規治療薬開発に対し製薬メーカーの参入が困難であるなどの問題もあり、他疾患で承認されている薬剤などからHAMに有効な薬剤をスクリーニングし、有効性が期待できる薬剤に関してはHAMを対象とした医師主導の臨床試験を実施していく必要性も高い。最終的に新規治療薬の開発や承認には、薬事承認申請に必要なデータの収集が可能なプロトコールに則って治験を実施し、そのデータを客観的に解析しエビデンスを蓄積していく体制の整備が必要である。HAMが他の難病と決定的に異なる点は、欧米の先進国で患者数が少ないために、これら先進国での治療エビデンスが存在しないことである。先進国でHAM患者が多いのは日本のみであるため、その体制づくりに課せられたわが国の責務は大きい。

HAMの研究基盤整備 —難病研究資源バンクとの連携も—

HAMは患者数が少ない稀な神経難病であり、患者がさまざまな医療機関に点在しているため情報が効率的に集約されず、病態・治療研究が進展しない大きな原因となっている。これまでHAM患者の多かった九州地区などでは、大学病院などを拠点としてHAMの診療・研究を行う体制が確立されており、HAMの病態・治療研究の進展に大きな役割を果たしてきたが、HAMのそれぞれの病型に応じた治療のエビデンスを蓄積するためには症例数がまだ十分でないと思われる。さらに近年、HTLV-1の感染者やHAM患者は関東や近畿などの大都市圏で増加傾向にあり、

HAMの研究を推進するためには、患者の臨床情報や生体試料(血液、細胞、DNA、髄液など)を効率的に集約し、臨床試験も実施できる全国的な取り組みの必要性が高くなってきている。

われわれが関東でHAM専門外来を開設して以来、専門外来のみで95例のHAM患者の臨床情報や生体試料を収集したが、これまで関東一円に散在し、把握できていなかった患者の情報および生体試料を、しかも経時的に把握できるということは希少疾患の研究においては大きな成果であり、このような点においてもHAM専門外来開設の意義は大きいと考える。

われわれは、2009年(平成21年)度に厚生労働省の難治性疾患克服研究事業による、難病患者の生体試料をバンク化する研究事業の一環として、これまでHAMの診療・研究拠点が整備されていなかった地域(関東、近畿、沖縄)や、これまでの主なHAM研究拠点地域(鹿児島、長崎)などの全国各地において、HAMの専門研究者による生体試料収集を支援するネットワークを構築し、病態研究に必要な不可欠である患者の臨床情報の蓄積、生体試料の効率的な収集・バンク化を可能とする体制を構築した。その結果、HAM患者233例の臨床情報・生体試料を収集した。本研究事業は単年で終了となったが、2010年(平成22年)度からはわれわれが収集した生体試料の一部を国の難病研究資源バンク(<http://raredis.nibio.go.jp/>)に提供し、現在も継続的に提供している。難病研究資源バンクは国内外の研究機関や企業に対して公平に生体試料を提供できるシステムを構築しており、共同研究を加速させ難病研究を推進することが目的である。患者が「研究を推進して欲しい」という強い願いをもって提供して下さった貴重な検体であるので、ぜひ多くの研究者に利用していただき、HAMの病態解明や治療研究に繋げていただきたい。

難病相談・支援センターとの連携

HAMと診断された患者は難病と診断され、大きなショックを受けると同時に、根治できる治療がないため将来への不安をかかえる。また、HAMはHTLV-1感染が原因であるため、本人のみならずその家族も感染や発病への不安を抱く。

HAMが希少疾患であるゆえに、社会に病気が認知されていないため周囲の理解が得られない、あるいはいわれなき差別を受ける例も少なくない。

各都道府県には難病相談・支援センターが設置されており、さまざまな難病を抱える方からの相談を受けたり、専門医療機関や必要な社会福祉資源を活用できるよう支援する窓口が設けられている。しかしながら、これまでHAMは患者数が少なく、患者が偏在していたため、すべての自治体で手厚い対応ができていたとはいえない状況であったが、2010年(平成22年)の「HTLV-1総合対策」実施が始まったことにより、全国の自治体で対応可能となるよう、相談員など関係職員の育成が急ピッチで行われている。HAMのような希少な難病患者にとって悩みや不安を語れる場所は、必要かつ非常に重要である。また、必要に応じ専門医への紹介や、経済的・社会的な補助が受けられるようなアドバイスや患者会の紹介など、われわれ専門医とも連携をとりながら、患者をトータルで支援できる体制を構築していく必要がある。

また、HAMに対する知識不足により過分な心配や無用な差別を受けることがないように、一般市民にHTLV-1やHAM、ATLのことを知っていただく啓蒙活動も、相談・支援センターも含めた行政の大きな役割であると考えられる。これまでわれわれは行政機関や患者会と協力してシンポジウムやイベントを開催し、大きな成果をあげている。現時点でのHTLV-1総合対策の柱は感染予防であることも踏まえ、より広く幅広い年齢層に正しい知識をもっていただくことは、HTLV-1感染症撲滅のための大きな力となる。2010年(平成22年)度に、HTLV-1に関連する厚生労働省研究班が合同で正しい知識の普及を目的としてウェブサイトとパンフレットを作成し公開しており(HTLV-1情報サービス：<http://www.htlv1joho.org/>)、パンフレットはダウンロードできるので、日常の診療や相談に役立てていただきたい。

患者会によるピアカウンセリング効果

HAMの患者会はHAMの難病指定や医療費助成や福祉支援を目的に、2003年にアトムのとし

で発足した(菅付加代子代表, 鹿児島市)。その後, 九州, 関東, 関西など全国数か所に支部が設立され, 各地で活動が行われている。患者会には患者同士が集い, お互いの悩みや不安を語り合う場を提供するという重要な役割を担っている。同じ境遇の患者や家族同士が悩みを共有したり経験談を聞くことは, 優れたカウンセラーとのカウンセリング同等の効果をもたらすといわれており, これをピアカウンセリング効果という。これまで家にこもりがちであった患者が, 患者会の活動に参加し交流することが楽しみになったり, 共通の目標をもち活動することに生きがいや達成感を感じたりする方もおられ, 非常に良い成果をあげていると実感している。

また, われわれの専門外来でも病院の待合室などで患者同士が話をする光景をよく目にし, なかには「一般病院では他のHAM患者と会う機会はほとんどないので孤独を感じるが, ここに来ると安心する」という声も聞かれ, また, 違う側面で専門外来の意義があると考えている。

最後に

HAM専門外来は患者に最良の医療を提供し, かつ病態解明・治療薬開発の促進に寄与する目的で始まったが, 同時にその実施により, 診療の現状や問題点も浮かび上がり, 新たな課題が提起された。われわれが目指す最終目標は, 全国のHAM患者がどこでも最良の医療が受けられ, 一刻も早く治療薬を開発することであり, そのためには診療ガイドラインの整備や, 診療にあたる神経内科医や医療スタッフの教育は急務であり, 全国のHAM診療拠点病院の整備や一般病院との病診連携体制の構築, 検体バンクの効率的な稼働などが急がれる。関東におけるHAM専門外来と患者会, 各行政機関との連携をモデル

ケースとし, 全国のHAM患者が少ない地域でのHAM診療体制整備へと展開していけるよう, さらに邁進したいと思っている。

文 献

- 1) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986; 1: 1031-2.
- 2) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al. HTLV-1-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1995; 1: 50-61.
- 3) Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, et al. Analysis of HTLV-1 proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-1 carriers: High proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 1998; 4: 586-93.
- 4) Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, et al. HTLV-1 proviral load correlates with progression of motor disability in HAM/TSP: Analysis of 239 HAM/TSP patients including 64 patients followed up for 10 years. *J Neurovirol* 2001; 7: 228-34.
- 5) Kamihira S, Yamano Y, Iwanaga M, et al. Intra- and inter-laboratory variability in human T-cell leukemia virus type-1 proviral load quantification using real-time polymerase chain reaction assays: a multicenter study. *Cancer Sci* 2010; 101: 2361-7.
- 6) Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, et al. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 1996; 2: 345-55.
- 7) Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-1-associated myelopathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology* 1996; 46: 1016-21.

* * *

5. HTLV-1 関連脊髄症(HAM)の病態と治療

安藤 仁*¹ 八木下 尚子*² 新谷 奈津美*³
佐藤 知雄*⁴ 山野 嘉久*⁵

〔Key Words〕 HAM, HTLV-1, pathogenesis, treatment

はじめに

HTLV-1-associated myelopathy(HAM)は、成人 T 細胞性白血病(ATL)の原因ウイルスである human T lymphotropic virus type 1(HTLV-1)の感染者(キャリア)の一部に発症する慢性進行性の痙性脊髄麻痺を特徴とする神経難病である^{1)~3)}。1986年に納らにより一つの疾患単位として提唱され、2009年度からは国の難治性疾患克服研究事業の対象疾患(いわゆる難病)に認定されている。HAMの発見からこの25年の間に、臨床像の確立、発症病態の解析、様々な治療の試みなどが進められた。これまでに蓄積された知見を踏まえて、疫学、診断、臨床像、病態、そして治療などについて概説する。

I. HAMの疫学

日本では、HTLV-1キャリアの生涯において約0.3%の確率で発症すると推定されている⁴⁾。1998年の全国疫学調査では1,422名のHAM患者の存在が確認され、患者の分布は西日本を中心に全国に広がっており、特に九州・四国・沖縄に多く認められた。最近の全国疫学調査では、

全国の患者数は約3,000名と推定され、関東などの大都市圏で患者数が増加していることが判明している。

HTLV-1の感染経路として、主として母乳を介する母子感染と、輸血、性交渉による水平感染が知られているが、HAMはそのいずれでも発症することが知られている。輸血後数週間で発症した例もあり、感染成立後長期のキャリア状態を経て発症するATLとは異なっている。輸血後発症するHAMの存在の指摘により、1986年11月より献血時の抗HTLV-1抗体スクリーニングが開始され、以後、輸血後発症はなくなった。発症は中年以降の成人が多いが(平均発症年齢は40代)、10代、あるいはそれ以前の発症と考えられる例も存在する。男女比は1:2ないし2:3と女性に多く、男性に多いATLと対照的である⁵⁾。

II. HAMの診断

対称性の錐体路障害を示唆する痙性対麻痺などの所見を認める場合は、HAMの可能性を考慮して血清中の抗HTLV-1抗体の有無について確認する。抗体検査は、まずPA法あるいはCLEIA

*¹⁻⁵ Hitoshi ANDO, MD, Naoko YAGISHITA, MD, Natsumi ARAYA, MD, Tomoo SATO, MD & Yoshihisa YAMANO, MD
聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病因・病態解析部門
(〒216-8512 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1)

法でスクリーニングし、陽性である場合はウエスタンプロット法で確認し感染を確定する。感染が確認された場合は髄液検査を施行し、髄液中の抗 HTLV-1 抗体の有無を PA 法あるいは CLEIA 法で確認する。髄液中の抗 HTLV-1 抗体が陽性である場合は、その他のミエロパチーを来たす脊髄圧迫病変、脊髄腫瘍、多発性硬化症などの疾患を鑑別した上で、HAM と確定診断する。

III. HAM の臨床症状・徴候

臨床症状の中核は、緩徐進行性の両下肢痙性不全麻痺で、両下肢の筋力低下と痙性による歩行障害を示す。初期症状は、歩行の違和感、足のしびれ、つっぱり感、足がもつれる、走ると転びやすいなどであるが、多くは進行し、片手杖、両手杖、さらに車椅子が必要となり徐々に日常生活が困難になる。重症例では下肢の完全麻痺や体幹の筋力低下による座位保持困難により、寝たきりになる場合もある。

感覚の異常は、下半身の触覚や温痛覚の低下がみられることがある。持続するしびれ感や痛みなどを伴う場合もあり、特に痛みを伴う場合は ADL (activities of daily living) 低下の主要な原因となる。

自律神経症状は高率にみられ、特に排尿困難、頻尿、便秘などの膀胱直腸障害は病初期よりみられる。また進行例では起立性低血圧や下半身の発汗障害なども認められ、発汗低下による鬱熱のため、夏場に微熱、倦怠感が続き、適切な室温管理が必要となることもある。そのほか男性ではインポテンツがしばしばみられる。

神経内科学的診察では、両下肢の深部腱反射の亢進、腹壁反射の消失が認められる。またバビンスキー徴候などの病的反射が下肢でみられる。通常、両上肢は自覚症状を欠いているが、深部腱反射は亢進していることが多い。感覚障害についてはレベルのはっきりしない下半身の表在覚低下がみられる例が多く、しびれ感や痛みなどを認める場合がある。また振動覚低下を認めることが多い。

IV. HAM の経過

図1に示すように HAM 患者の約 8 割は年単位で緩徐に慢性に進行するが(慢性進行例)、時に急速に進行し、数ヶ月で歩行不能になる例もみられ(急速進行例)、特に高齢での発症者で進行度が早い傾向がある。一方で、運動障害が軽度のまま数十年以上の長期にわたり症状の進行があまり認められない例もある(慢性軽症例)。

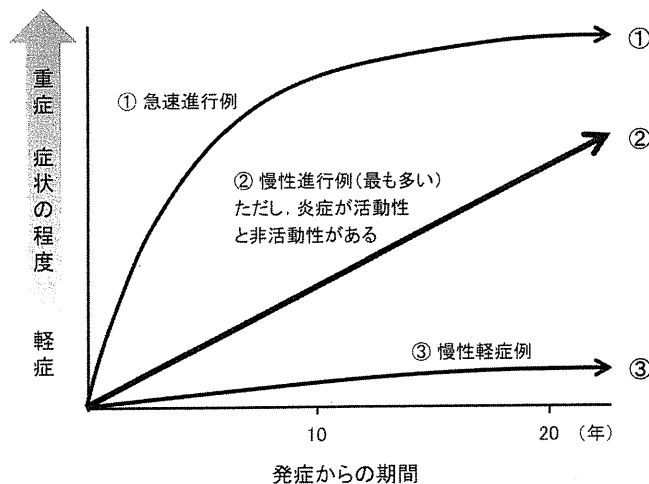


図1 HAM の臨床経過の特徴

このように、HAMの経過には個人差が大きいという特徴があり、その経過は疾患活動性(特に脊髄炎症)の程度と相関している場合が多いので、治療方針を決定する上でこれらの特徴を考慮する必要がある。

V. HAMの病態

A. 病理

HAMの病態を理解する上で、病理所見を理解することは重要である。HAMの剖検例では、肉眼的に頸髄下部から腰髄上部までびまん性の萎縮がみられる⁶⁾。脊髄の横断面では両側索の萎縮と変性が肉眼的に観察されるが、大脳・小脳・脳幹には肉眼的に明らかな病変を指摘できる例はほとんど無い⁶⁾。

HAMの病理組織所見では、慢性炎症過程が脊髄、特に胸髄中・下部に強調されて起こっている。病変はほぼ左右対称性で、小血管周囲から脊髄実質にひろがる炎症細胞浸潤と周囲の脊髄実質、すなわち、髄鞘や軸索の変性脱落がみられる。主として両側側索に強くみられ、灰白質にも及んでいる。その他の詳細な解析も含めて、HAM患者脊髄では細胞性免疫反応が持続的に起こっていることを示す所見が得られている。

さらにHAMの脊髄病変において、HTLV-1感染細胞について *in situ* PCR法を用いて解析されており、HTLV-1の感染は浸潤したT細胞にのみ確認され、周辺の神経細胞やグリア細胞には確認されていない⁷⁾。このことは、浸潤したHTLV-1感染T細胞が慢性炎症の要因として中心的な役割を果たしていることを示唆している。

B. ウイルス免疫学的な特徴

HAM患者では、末梢血単核球(PBMC)中のプロウイルス量、すなわち感染細胞数が健常キャリアに比較して有意に多いことが判明している^{8)~10)}。また、ウイルス感染細胞に反応するHTLV-1特異的細胞傷害性T細胞や抗体の量も異常に増加しており、ウイルスに対する免疫応答が過剰に亢進しているという免疫学的な特徴

を有している^{11)~14)}。さらに、髄液中や脊髄病変局所で一部の炎症性サイトカインやケモカインの産生が非常に高まっていることが知られている¹⁵⁾¹⁶⁾。これらのウイルス・免疫学的特徴と病理学的な所見などを総合すると、HAMの主要な病態は、①HTLV-1感染細胞の増加、②脊髄の慢性炎症、③脊髄組織の破壊と変性、と考えられる。

VI. HAMの病態を把握する検査

HAMは、感染細胞数(ウイルス量)が多いと発症リスクや発病後の予後とある程度相関することが報告されており⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、ウイルス量の測定は患者におけるHTLV-1制御の程度を把握するうえで有用である。ウイルス量の測定は、エイズウイルスや肝炎ウイルスが血清中の濃度を測定するのと異なり、HTLV-1はウイルスが血清中に存在しないため、PBMC中に感染している割合をreal-time PCR法で測定する系が各研究室レベルで確立されている。現状では、HTLV-1ウイルス量の定量的測定を実施している施設は全国でも数少なく(HTLV-1情報センターウェブサイト参照：http://www.htlv1joho.org/medical/medical_exam.html)、外注検査で測定することはできない。現在、厚生労働省研究班でHTLV-1ウイルス量測定法の標準化に向けた研究が実施されており、将来保険承認されることが期待される。なお、HAM患者でウイルス感染細胞数が増加している機構については解明されていないが、HTLV-1は生体内でのウイルス発現が低く、感染細胞数の増加は主に感染細胞の増殖による部分が大きいと考えられている。

HAMにおける脊髄炎症の程度は患者の疾患活動性や予後と極めて強い相関があり、その把握は最も重要である。脊髄での炎症の程度を評価するためには髄液検査が必須であり、HAMの治療方針決定や治療効果の判定において重要である。ただし、一般的な髄液検査で把握できる細胞数、IgG indexなどでは、HAMの炎症を把握するには感度が低く、実際は炎症があり症状が進行性であってもこれらの値は正常範囲内

にとどまることがあるので注意が必要である。現時点では、保険承認されていないが髄液中のネオプテリンが外注検査可能(SRL)であり、重症度との相関性もかなり高く、HAMの疾患活動性の把握に有用である⁵⁾¹⁹⁾。これまでの個人的な経験では、5pmol/ml以下では活動性がほとんどなく進行もほとんど認められず、5～10pmol/mlでは活動性が軽度、10～25pmol/mlは中等度、25pmol/ml以上は活動性が高度という傾向にある。最近、我々はネオプテリンよりもさらに感度や重症度との相関性に優れたマーカーとなる分子も同定しており論文準備中である。

VII. HAMの治療

A. 治療の考え方

HAMは、その経過や疾患活動性の個人差が大きいという特徴があるので、それを踏まえた治療方針の決定が必要である。すなわち、できるだけ発症早期に、将来重症化する可能性があるか疾患活動性を判定し、その程度に応じて治療内容を検討することが望ましい。急速に進行して髄液の炎症所見が強い症例の場合は、比較的強い治療が初期には必要となる場合が多く、一方で、ほとんど進行が認められず髄液の所見もおとなしい症例の場合は、副作用の強い治療薬の必要性に乏しい。HAMに最も多い緩徐に進行する症例の場合は、髄液の炎症所見やそれまでの経過などから活動性か非活動性であるかを判断し、治療内容を決定していく必要がある。

B. HAMの病態に則した治療戦略

上述したようにHAMの病態は、脊髄におけるHTLV-1感染細胞に起因した慢性炎症による神経組織障害とされている。よってその治療には①HTLV-1感染細胞の排除、②脊髄炎症の沈静化、③神経細胞の再生が必要であるが(表1)、現時点では抗ウイルス療法や神経再生治療は研究段階であり、HAMの治療は炎症抑制効果を持つステロイドと、免疫調整・抗ウイルス作用を持つインターフェロン α (INF- α)による治療が主である。

ステロイド治療は、HAMに対する有効率および即効性に優れている。プレドニゾロン(PSL)は最も使用された実績があり多くの後ろ向き研究があるが、規模の大きなものではHAM 200例のレトロスペクティブな解析で、131名の患者にPSLの内服が試みられ、81.7%に有効、69.5%に著効し、同じ報告でINF- α は32名の患者で62.5%に有効、21.9%に著効を示している⁵⁾。このことはHAMの病態に炎症が深くかかわっており、その適切な制御・調節がHAMに有効であることを示している。しかしながら、長期にわたるステロイド治療の継続は、肥満、糖尿病、骨粗鬆症、白内障、感染症の誘発などの副作用を出現させる恐れがあるので、髄液の炎症所見や臨床的な治療反応性、年齢などを考慮し、できるだけ内服量を少なくする努力が必要である。なお、我々の経年的な観察ではPSL治療によりウイルス量が増加することはない。

表1 HAMの病態を把握する検査と治療の戦略

HAMの病態	検査	治療
感染細胞の増加	ウイルス量の定量PCR検査	感染細胞の制御 (開発の必要性あり) インターフェロン α
脊髄の炎症	髄液検査 (ネオプテリン)	ステロイドなど
脊髄の組織破壊	臨床的評価 画像検査	脊髄再生治療 (開発の必要性あり)

IFN- α は、多施設無作為抽出二重盲検法での治験が行われ、計48名の患者で28日間毎日注射療法を行った場合に容量依存的に効果を有することが報告された²⁰⁾。現在HAMに対する保険承認を得ている唯一の薬剤である。IFN- α のHAMへの治療効果のメカニズムは必ずしも明らかではないが、治療後ウイルス量が減少していること、HAMでみられる免疫異常が改善していることなどから、抗ウイルス作用と免疫調整作用の両者が関与していると推定される。欠点は、PSLに比較して抗炎症効果・即効性に乏しいこと、効果発現に週3回以上の注射施行を必要とするため長期間の治療継続が困難な場合が多い点である。また、主な副作用として、発熱・全身倦怠感・食欲不振などのインフルエンザ様症状、脱毛、間質性肺炎、抑うつ、血球減少などがある。

以上の特徴を踏まえ、我々は以下のように治療を実施している。「急速進行例」は髄液の細胞数やネオプテリン値の上昇が認められ、即効性のあるステロイドで寛解導入をはかる。メチルプレドニゾロンパルス療法後にPSL内服療法(0.5mg/kg以下で十分なことが多い)を実施。その後PSLは速やかに減量を図るが、経過や髄液ネオプテリン値、年齢などを参考に維持量を決定する(最少量の投与を心がける)。維持療法としてIFN- α を併用することもある。「慢性進行例」は、炎症の程度により活動性と非活動性に分けることができる。活動性の症例には、少量のPSL内服継続(5mg~10mg隔日)あるいはIFN- α 治療が有効であることが多い。非活動性の症例はそれほど進行しない場合が多く、これらの治療は積極的には実施しない。「慢性軽症例」は炎症も非活動性であり、これらの治療は積極的には実施していない。

HAMの治療の最終目標は長期予後の改善である。PSLもIFN- α も長期間の治療成績に関するエビデンスに乏しい。また、PSL長期内服は副作用の問題があり、また現行のIFN- α 注射療法も長期治療継続は困難で、これらの治療薬の長期使用患者は限定されるのが現状であり、

より効果や長期忍容性に優れた新規治療薬開発の要望も強い。これらの問題点を今後解決していくためには、薬事承認申請に必要なデータの収集が可能なプロトコールに則って治験を実施し、そのデータを客観的に解析しエビデンスを蓄積していく全国的な体制の整備が必要であろう。先進国でHAM患者が多いのは日本のみであるため、その体制づくりに課せられた我が国の責務は大きい。

C. HAMの随伴症状に対する治療

筋力維持や痙性緩和のための継続的なりハビリや、痙性や疼痛に対する抗痙縮薬や中枢性鎮痛剤の投与など、HAMの諸症状に対する対症療法は、ADL維持のために非常に重要である。また重度の排尿障害に対する自己導尿や、ぶどう膜炎や肺炎、褥瘡などの合併症検索など他科と連携をとりながら、きめ細かい治療を行うことが望まれる。

VIII. HAMの社会医学的側面と患者会の紹介

HAM患者の生活実態調査が2005年に全国HAM患者会のアンケート調査として実施され、様々な問題点が浮かび上がっている。診断確定までいくつもの医療機関を転々とし、医療従事者の知識・認識不足で専門的な医療を受けることができないなど、医療面での体制不備や、疾患の予後に対する不安、家族や職場など周囲の無理解への不満苛立ち、介護負担、経済的負担などの問題を抱えながら生活している実態が報告された。すなわちHAMは他の神経難病と同様、完治できる見込みのないまま長期療養を強いる病気であるといえる。さらにHTLV-1キャリアとしてATL発症の不安も抱えている。時に、同じ悩みを持つ仲間との交流や情報交換を通して孤立しない工夫も必要である。

文 献

- 1) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al : Adult T-cell leukemia: Clinical and hematologic features of 16 cases. Blood 50(3): 481~492, 1977

- 2) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al : HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1 (8488): 1031~1032, 1986
- 3) Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al : Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 2(8452): 407~410, 1985
- 4) Kaplan JE, Osame M, Kubota H, et al : The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr* 3(11): 1096~1101, 1990
- 5) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al : HTLV-I-associated myelopathy: Analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1(1): 50~61, 1995
- 6) Akizuki S, Nakazato O, Higuchi Y, et al : Necropsy findings in HTLV-I associated myelopathy. *Lancet* 1(8525): 156~157, 1987
- 7) Matsuoka E, Takenouchi N, Hashimoto K, et al : Perivascular T cells are infected with HTLV-I in the spinal cord lesions with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: Double staining of immunohistochemistry and polymerase chain reaction in situ hybridization. *Acta Neuropathol* 96(4): 340~346, 1998
- 8) Kubota R, Fujiyoshi T, Izumo S, et al : Fluctuation of HTLV-I proviral DNA in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuroimmunol* 42(2): 147~154, 1993
- 9) Hashimoto K, Higuchi I, Osame M, et al : Quantitative in situ PCR assay of HTLV-1 infected cells in peripheral blood lymphocytes of patients with ATL, HAM/TSP and asymptomatic carriers. *J Neurol Sci* 159(1): 67~72, 1998
- 10) Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, et al : Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: High proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 4(6): 586~593, 1998
- 11) Jacobson S, Zaninovic V, Mora C, et al : Immunological findings in neurological diseases associated with antibodies to HTLV-I: Activated lymphocytes in tropical spastic paraparesis. *Ann Neurol* 23 Suppl: S196~200, 1988
- 12) Tendler CL, Greenberg SJ, Blattner WA, et al : Transactivation of interleukin 2 and its receptor induces immune activation in human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy: Pathogenic implications and a rationale for immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 87(13): 5218~5222, 1990
- 13) Macatonia SE, Cruickshank JK, Rudge P, et al : Dendritic cells from patients with tropical spastic paraparesis are infected with HTLV-1 and stimulate autologous lymphocyte proliferation. *AIDS Res Hum Retroviruses* 8(9): 1699~1706, 1992
- 14) Ali A, Patterson S, Cruickshank K, et al : Dendritic cells infected in vitro with human T cell leukaemia/lymphoma virus type-1 (HTLV-1); enhanced lymphocytic proliferation and tropical spastic paraparesis. *Clin Exp Immunol* 94(1): 32~37, 1993
- 15) Umehara F, Izumo S, Ronquillo AT, et al : Cytokine expression in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 53(1): 72~77, 1994
- 16) Umehara F, Izumo S, Takeya M, et al : Expression of adhesion molecules and monocyte chemoattractant protein -1 (MCP-1) in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy. *Acta Neuropathol* 91(4): 343~350, 1996
- 17) Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, et al : HTLV-I proviral load correlates with progression of motor disability in HAM/TSP: Analysis of 239 HAM/TSP patients including 64 patients followed up for 10 years. *J Neurovirol* 7(3): 228~234, 2001
- 18) Takenouchi N, Yamano Y, Usuku K, et al : Usefulness of proviral load measurement for monitoring of disease activity in individual patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 9(1): 29~35, 2003
- 19) Nomoto M, Utatsu Y, Soejima Y, et al : Neopterin in cerebrospinal fluid: A useful marker for diagnosis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Neurology* 41(3): 457, 1991
- 20) Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al : Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology* 46(4): 1016~1021, 1996