

って、より幅広い層の患者登録が可能になると考えられる。

今回の調査で、輸血歴がある患者の割合は全体の 21.5%であったが、その大部分が 1986 年以前の輸血歴であることが判明し、1986 年 11 月から実施された献血時の HTLV-1 抗体スクリーニングが、HAM 発症の抑制に有効であったことが示された。この結果は、厚生労働行政施策の観点から、重要な情報と思われる。

また今回の調査で、HAM 患者は家族内に HAM 発症者が多いことが示され、家族内発症のある HAM 患者の臨床的特徴も明らかとなった。HAM は、通常、感染者の約 0.3%に発症するが、今回の調査では、HAM 患者に家族内発症（第 2 度近親者以内）が約 9%と高率に存在することが示された。これは、以前の本邦での全国疫学調査の報告（家族内発症者：8%，Osame M, 1990）とほぼ一致する。本研究では重要なことに、家族内発症のある HAM 患者では発症年齢が有意に低いことが初めて示され、これらの結果は、HAM に遺伝的な発症リスク要因が存在することを示唆する。HAM が感染者のごく一部に発症する原因はいまだ不明であり、ゲノム研究との連携によって、HAM の原因究明に向けた研究に貢献できると思われる。また本研究では、家族内発症のある HAM 患者において、家族内に ATL 患者が存在する割合も高い傾向が示され、HAM と ATL に共通する遺伝的発症リスク要因が存在する可能性も示唆された。これは、無症候性キャリアにおける ATL 発症リスクが HAM 家系内発症者で高い可能性を示唆しており、HTLV-1 総合対策の

観点から、関連研究班と連携して解析を進める必要があると考えられた。

HAM の治験を計画するうえで、経過に関する情報は極めて重要である。これまで本邦からの報告が乏しく実態を把握できていなかったが、本調査で初めて明確となった。本邦 HAM 患者の歩行障害の進行は、症状出現から片手杖歩行までに 8 年、両手杖歩行までに 13 年、歩行不能までに 18 年（いずれも中央値）と判明し、フランス領マルティニークやイギリスからの報告とほぼ同じであった。マルティニークでは HAM 患者に対して無治療であることから、本邦の登録患者に対してこれまで行われてきた治療は予後の改善に結びついていない可能性が示唆され、今後は治療内容と経過・予後との関係に関する詳細な調査と解析の必要性が高いと考えられた。これは、「後ろ向き国内多施設共同調査」と平行して進めることにより、全国的な診療レベルの向上につながる貴重な情報が得られると思われる。

HAM の経過に関して本調査で判明した非常に重要な点として、発症から 2 年以内に片手杖歩行レベルまで進行した患者が全体の 18.8%も存在し、それら患者の現在の重症度が高いと示されたことが挙げられる。これは、「発症早期の高い疾患活動性が重要な予後不良因子である」ことを示唆している。この情報は、積極的な治療介入の必要性が高い患者の選別に役立ち、薬剤開発を進めていくうえで極めて重要であり、前向き試験によって検証する必要性が高い。また、本研究では複数の研究分担者からの報告で、疾患活動性の高い患者へのステロイ

ド治療の有効性が示されており、これら急速進行群への適切な治療方法の確立は早急に必要と考えられる。しかしながら、今回の調査では、発症から診断までに平均で約7年が経過していることが判明しており、治療介入が必要な時期に診断にいたっていない患者が存在する可能性が示唆される。これらの問題を解決するためには、本研究で計画した「予後因子とステロイド治療に関する前向き国際共同臨床試験」を、できるだけ全国的な体制で啓発して実施することが望まれ、その実施は、HAMの早期診断・早期治療に関する啓蒙活動、ひいてはHAM患者の全国的な診療レベル向上につながることを期待される。

HAMの治療の最終目標は、ADLやQOLの悪化を防ぎ、生命予後を改善することと考えられ、HAM患者のADLやQOLの把握は極めて重要であるが、これまでその実態は不明であった。今回の調査では、本邦のHAM患者のQOLとADLに関する情報が初めて明らかとなった。QOLはSF-36を用いて評価されたが、8つの下位尺度のなかで特に身体機能の低下は国民標準値と比較して極端に低い値を示し、身体機能の低下がHAM患者のQOL低下に強い影響を与えていることが改めて示された。その意味で、HAMのADL評価は重要であるといえる。今回、ADLはHAQを用いて評価された。HAQは関節リウマチや膠原病患者でよく用いられている指標で、臨床的寛解の基準がHAQ-DI 0.5未満と定義されている点が有用である。HAM患者でもHAQ-DI 0.5未満は納の運動障害重症度が3以下の患者で多い傾向にあり、HAMの薬剤開発

における治療目標レベルを考えていく上で、大いに参考になると考えられる。今回の調査でHAMのADL評価に有用なHAQの評価項目の選別がなされており、今後その検証を行うことで、適切なHAMのADL評価指標の確立が可能と考えられる。

HAMの新薬開発を促進するためには、治験につながる有望なシーズを探索・同定して、実用化へ向けた治験を切れ目なく実施するような状況になることが望まれる。その為に本研究では、既承認薬剤のスクリーニング、新規標的分子の同定に向けた解析等を実施し、複数の候補を同定、知財化することができた。また、HAM患者の中枢神経組織内で発見された病因的な新規T細胞は、治療薬開発の標的細胞としても重要であるが、現在、HTLV-1に感染した一次進行性多発性硬化症やATLに合併したHAMなど、鑑別に苦慮する患者の存在が国際的にも問題となっており、本細胞の疾患特異性が証明されれば、画期的な診断ツールへの応用につながる可能性がある。今後は本細胞の診断的・治療的意義について、知財の可能性も含めて検討していくことが重要であろう。

HAMの病態に基づいた治療薬開発戦略としては、

- ① HTLV-1感染細胞の制御
- ② 脊髄の慢性炎症の制御
- ③ 破壊された脊髄組織の再生

が考えられている。このようにHAMは薬剤開発の標的が明確であり、薬効評価実験系も組み立てやすく、様々なシーズ候補の評価が可能であるが、希少疾患であるため

企業の関心が薄いことが実用化に向けた最も大きな障壁となっている。HAM は先進国の中では我が国のみ患者が多いという特徴があるため、我が国の治療薬開発に対する責務は大きく、その成果は国際貢献につながる。また HAM に限らず希少難病の新薬開発に、製薬企業が積極的に参加できる仕組みや制度の整備が、今後の重要な課題と考える。

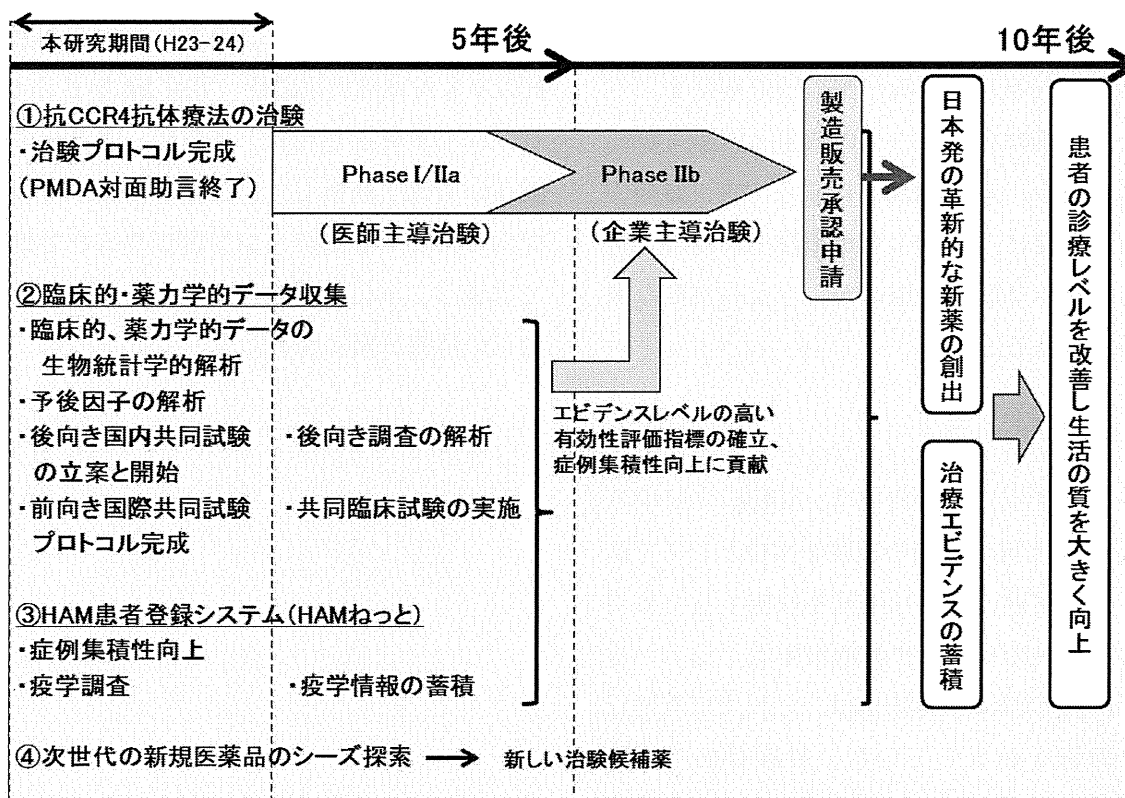
E. 結論

このように本研究では、HAM に対する抗 CCR4 抗体製剤の治験を主軸として、治療研究推進に必要な情報を収集するための臨床試験の準備や体制構築を完了している。特に抗 CCR4 抗体療法は、これまで有効な治療法が確立していない神経難病である HAM の画期的な治療薬となり、HAM の治療にパラダイムシフトをもたらす可能性が期待され、また関連疾患に対しても大きなインパクトを与えると思われる。今後、医師主導治験の実施や共同研究遂行により、日本発の HAM の革新的な新薬が創出され、HAM の最適な治療法の確立に結びつくエビデンスが構築されることが期待される。また、HAM 患者登録システムを利用して得られる情報は、治療研究の基軸として貢献するのみならず、患者の医療体制、福祉、ケアの改善に向けた行政施策に役立つと思われる（次ページ図ロードマップ参照）。

なお、HAM の本格的な治療研究を目的とした本研究班の活動はマスコミなどでも

取り上げられ、その推進に対する社会的な関心の高さがうかがえた。また、本研究班の内容は、厚生労働省で開催された第 3 回 HTLV-1 対策推進協議会（平成 24 年 6 月 6 日）にて参考とされた。さらに、患者会や関連研究班と連携して、HAM の特徴や研究内容に関する講演・シンポジウムを各地で実施し、本研究の成果に関する患者や社会への情報公開に努めた。

長期ロードマップと本研究の位置づけ



F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 山野嘉久. HAM (HTLV-1関連脊髄症). すべての内科医が知っておきたい神経疾患の診かた、考え方とその対応, 279-281, 2013.
- 2) Saito M. HTLV-1. **Encyclopedia of Genetics 2nd Edition**, (Eds:Stanley Maloy, Kelly Hughes), in press 2013.
- 3) 辻野彰、中村龍文. ヒトTリンパ球向性ウイルス脊髄症(HAM). **神経疾患 最新の治療2012-2014**, 271-273, 2012.
- 4) Tamai Y., Hasegawa A., Takamori A., Sasada A., Tanosaki R., Choi I., Utsunomiya A., Maeda Y., Yamano Y., Eto T., Koh K., Nakamae H., Suehiro Y., Kato K., Takemoto S., Okamura J., Uike N., Kannagi M. Potential contribution of a novel Tax epitope-specific CD4+ T cells to graft-versus-Tax effects in adult T-cell leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Journal of Immunology**, in press, 2013.
- 5) Yamano Y., Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **Frontiers in Virology**, 3(389):1-10, 2012.
- 6) Satou Y, Utsunomiya A, Tanabe J, Nakagawa M., Nosaka K, Matsuoka M. HTLV-1 modulates the frequency and phenotype of FoxP3+CD4+ T cells in virus-infected individuals. **Retrovirology**, 9: 46, 2012.
- 7) Nakamura H, Horai Y, Tokuyama A, Yoshimura S, Nakajima H, Ichinose K, Yamasaki S, Nakamura T., Hayashi T, Kawakami A. HTLV-I virological and histopathological analysis in two cases of anti-centromere antibody-seropositive Sjögren's syndrome. **Mod Rheumatol**, 2012. [Epub ahead of print]
- 8) Enose-Akahata Y., Matsuura E., Tanaka Y., Oh U., Jacobson S. Minocycline modulates antigen-specific CTL activity through inactivation of mononuclear phagocytes in patients with HTLV-I associated neurologic disease.

Retrovirology, 9(16):1-14, 2012.

- 9) Adachi T., Tanaka R., Kodama A., Saito M., Takahashi Y., Ansari A.A., Tanaka Y. Identification of a unique CXCR4 epitope whose ligation inhibits infection by both CXCR4 and CCR5 tropic human immunodeficiency type-I viruses. **Retrovirology**. 8: 84, 2012.
- 10) Saito M., Bangham CR. Immunopathogenesis of Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): Recent perspectives. **Leukemia Research and Treatment**, Article ID 259045, 2012.
- 11) 山野嘉久、佐藤知雄. HTLV-1関連脊髄症 (HAM) の病態・治療とバイオマーカー. **日本臨牀**, in press 2013.
- 12) 山野嘉久、佐藤知雄、宇都宮與. HTLV-1関連脊髄症 (HAM) **日本臨牀**, in press 2013.
- 13) 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.
- 14) 中川正法. ウイルス感染と神経疾患. **医学と薬学**, 68(3): 385-392, 2012.
- 15) 松浦英治、久保田龍二、樋口逸郎. HTLV-1 と筋炎. **Clinical neuroscience** 30(3):322-333, 2012.
- 16) 齊藤峰輝. HTLV-1 関連脊髄症の病因と病態. **神経感染症**, 17(1): 122-131, 2012.

2. 学会発表

【国際学会】

- 1) Sato S, Isobe N, Yoshimura S, Kanamori Y, Masaki K, Matsushita T, Kira J., and the South Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium (SJMSGC). Distinct HLA polymorphisms among atopic myelitis, multiple sclerosis and neuromyelitis optica patients in Japan. ECTRIMS 2012.10.10-13, Lyon.
- 2) Sato S, Yoshimura S, Yonekawa T, Isobe

N, Kanamori Y, Masaki K, Matsushita T, Kira J. Relationship Between Human Leukocyte Antigen Polymorphisms and Disease Susceptibility in Japanese Patients with Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, or Atopic Myelitis. PACTRIMS 2012.9.13~9.15, 北京.

- 3) Ishihara M, Araya N, Sato T, Utsunomiya A., Yamano Y, Nakamura Y., Nakagawa H., Ueda K. Quantitative proteome profiling of cerebrospinal fluid to identify potential diagnostic markers for human T-cell leukemia virus type 1 associated myelopathy. Human Proteome Organization (HUPO) Annual Meeting, 2012.9.11, Boston.
- 4) Matsuura E, Kubota R., Takashima H. HTLV-1 specific cytotoxic T cell migration in the cerebrum of the patient with HAM/TSP. 13th Asian Oceanian Congress of Neurology. 2012.6.4-8, Melbourne.
- 5) Saito M, Tanaka R, Kodama A, Tanaka Y. Complete prevention of HTLV-1 infection in humanized mice by a neutralizing monoclonal antibody to envelope gp46. 11th International Symposium on NeuroVirology. 2012.5.29-6.2, New York, USA.
- 6) Ishihara M, Araya N, Sato T, Utsunomiya A., Yamano Y, Nakamura Y., Nakagawa H., Ueda K. Quantitative proteome profiling of CD4+CD25+CCR4+ T-cells to identify potential therapeutic targets for adult T-cell leukemia (ATL) and Human T-lymphotropic virus type-1 associated myelopathy (HAM). American Association for Cancer Research Annual Meeting, 2012 Apr, Chicago.

【国内学会】

- 1) 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. 平成 24 年度厚生労働科学研究費 HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会, 2013 年 2 月 16 日, 東京.
- 2) 高田礼子, 橋本充代, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 八木下尚子, 山野嘉久. HAM 患者登録システム (HAM ねっと) の構築および

登録患者の調査概要報告. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業 (難治性疾患克服研究事業)「免疫性神経疾患に関する調査研究」班平成 24 年度班会議, 2013 年 1 月 23・24 日, 東京.

- 3) Sato T, Tezuka K, Fujisawa J, Miwa M, Takenouchi N. Usefulness of Measurement of TSLC1 mRNA expression as a Biomarker for HTLV-1-associated Myelopathy. 第35回日本分子生物学会年会, 2012年12月12日, 福岡
- 4) Miyatake Y, Tomaru U, William W. Hall, Kasahara M. Contact with epithelial cells induces cancer stem cell-like properties in adult T-cell leukemia/lymphoma cells. 第41回日本免疫学会学術集会, 2012年12月7日, 神戸.
- 5) Ohara J, Tomaru U, Ishizu A, Konno S, Suzuki S, Murata S, Tanaka K, Kasahara M. Skewed T cell development in mice with aberrant expression of thymoproteasome. 第41回日本免疫学会学術集会, 2012年12月5日, 神戸.
- 6) Nakazawa D, Tomaru U, Nishio S, Atsumi T, Kasahara M, Ishizu A. Abnormal conformation and impaired degradation of neutrophil extracellular traps (NETs) induced by propylthiouracil (PTU): Implication of disordered NETs in MPO-ANCA-associated vasculitis (MPO-AAV). 第41回日本免疫学会学術集会, 2012年12月5日, 神戸.
- 7) 永井麻里奈, 辻井智明, 野村信行, 岩城寛尚, 西川典子, 永井将弘, 野元正弘. 可溶性IL-2レセプター (sIL-2R) が異常高値を示したHTLV-I associated myelopathy (HAM) の1例. 第107回日本内科学会四国地方会, 2012年12月2日, 松山.
- 8) 植田幸嗣. 最先端プロテオミクスによるHTLV-1関連疾患バイオマーカーの探索. 第33回日本臨床薬理学会学術総会, 2012年11月31日, 沖縄.
- 9) 中川正法. 痙縮の治療～ITB療法を中心に～. 第30回日本神経治療学会ランチョンセミナー, 2012年11月29日, 福岡.

- 10) 山野嘉久 HAM の新規バイオマーカー候補分子髄液 CXCL10 の病態における重要性, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)出雲班班会議「重症度別治療指針作成に資すHAMの新規バイオマーカー同定と病因細胞を標的とする新規治療法の開発」, 平成24年度第2回班会議, 2012年11月22日, 鹿児島.
- 11) 手塚健太, 上野孝治, 鄭 真美, 荀潤澤, 竹之内徳博, 藤澤順一. HTLV-1感染ヒト化マウスを用いた抗ATL治療法の評価. 第60回日本ウイルス学会学術集会, 2012年11月14日, 大阪.
- 12) 佐藤知雄, 安藤仁, 新谷奈津美, 山内淳司, 八木下尚子, 出雲周二, 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症(HAM)の進行度に関連するバイオマーカーの同定, 第17回日本神経感染症学会, 2012年10月20日, 京都.
- 13) 山内淳司, 安藤仁, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 八木下尚子, 山野嘉久. ステロイドのHAM患者血中HTLV-1プロウイルス量に対する影響と免疫抑制によるHTLV-1関連疾患発症リスクに関する検討, 第17回日本神経感染症学会, 2012年10月20日, 京都.
- 14) 安藤仁, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 八木下尚子, 山内淳司, アリエラ・コラーライリー, 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症(HAM)の炎症慢性化に果たすCXCL10の役割と治療応用への解析, 第17回日本神経感染症学会, 2012年10月20日, 京都.
- 15) 竹之内徳博, 手塚健太, 上野孝治, 鄭 真美, 中川正法, 日下博文, 藤澤順一. HAM患者における高HTLV-1プロウイルス量の発症機序の解明. 第17回日本神経感染症学会総会学術総会, 2012年10月20日, 京都.
- 16) 西川典子, 永井将弘, 辻井智明, 岩城寛尚, 村上雄一, 井門敬子, 高田清式, 野元正弘. 髄液中ネオプテリン値が病勢評価に有用であったHIV脳症の1例. 第17回日本神経感染症学会総会学術総会, 2012年10月19~20日, 京都.
- 17) 松浦英治, 久保龍二, 出雲周二, 高嶋博. HAM/TSP患者脊髄・大脳およびHTLV-1キャリア脊髄におけるHTLV-1ウイルス
- 特異的細胞障害性T細胞の検出. 第17回日本神経感染症学会総会学術総会, 2012年10月20日, 京都.
- 18) 松浦英治, 久保龍二, 出雲周二, 高嶋博. HAM/TSP患者脊髄・大脳およびHTLV-1キャリア脊髄におけるHTLV-1ウイルス特異的細胞障害性T細胞の検出. 第17回日本神経感染症学会総会学術総会, 2012年10月20日, 京都.
- 19) 外丸詩野. プロテアソームの機能異常とその病理作用. 第92回北海道医学大会病理分科会・第45回北海道病理談話会, 2012年10月13日, 札幌.
- 20) 山野嘉久, 安藤仁, 佐藤知雄, 外丸詩野, 新谷奈津美, 山内淳司, 八木下尚子, 吉田眞理, 宇都宮與. HAMにおけるCXCL10の炎症慢性化機構における重要性と治療標的としての可能性, 第24回日本神経免疫学会学術集会, 2012年9月21日, 軽井沢.
- 21) 中村龍文, 松尾朋博, 福田卓, 山口健太郎, 佐々木均, 酒井英樹, 川上純. HAMに対する新規治療法—経口プロスルチアミン療法の有効性—. 第24回日本神経免疫学会学術集会 シンポジウム3—新薬開発シンポジウム, 2012年9月20日~21日, 軽井沢.
- 22) 松浦英治, 久保田隆二, 高嶋博. HTLV-1特異的細胞障害性T細胞が関与する病態に関する検討(HAM患者の大脳・HTLV-1 carrierの脊髄の検討). 第24回日本神経免疫学会学術集会, 平成24年9月20日, 軽井沢.
- 23) 齊藤峰輝, 田中礼子, 田中勇悦. HTLV-1関連脊髄症発症関連ウイルス多型とHBZ、FoxP3遺伝子発現の解析. 第24回日本神経免疫学会学術集会 シンポジウム3—新薬開発シンポジウム, 2012年9月20日~21日, 軽井沢.
- 24) 佐藤眞也, 吉村怜, 米川智, 磯部紀子, 金森祐治, 眞崎勝久, 松下拓也, 吉良潤一. 多発性硬化症、視神経脊髄炎、アトピー性脊髄炎のHLA遺伝子多型の差異. 第24回日本神経免疫学会学術集会, 2012年9月20日~21日, 軽井沢.
- 25) 石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 山野嘉久, 中村祐輔, 中川英刀, 植田幸嗣. 成人T細胞白血病ウイルス関連疾患における新

- 規マーカー同定を目的とした定量プロテオームプロファイリング. 第71回日本癌学会学術総会, 2012年9月20日, 札幌.
- 26) 佐藤知雄, 安藤仁, 新谷奈津美, 山内淳司, 八木下尚子, 出雲周二, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の進行度に関連する新規バイオマーカーとしての髄液 CXCL10 の重要性, 第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 26 日, 東京.
- 27) 齊藤祐美, 高田礼子, 菊地誠志, 藤原一男, 中川正法, 竹之内徳博, 永井将弘, 吉良潤二, 中村龍文, 高嶋博, 齊藤峰輝, 渡嘉敷崇, 法化図陽一, 松崎敏男, 出雲周二, 山野嘉久. HAM 患者登録システム (HAM ねっと) の構築, 第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 26 日, 東京.
- 28) 安藤仁, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 八木下尚子, 山内淳司, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の炎症慢性化に果たす CXCL10 の役割と治療応用への解析, 第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 26 日, 東京.
- 29) 石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 山野嘉久, 中村祐輔, 中川英刀, 植田幸嗣. 脳脊髄液プロテオームプロファイリングによる HAM/TSP 重症度指針マーカーの同定, 第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 26 日, 東京.
- 30) 山内淳司, 安藤仁, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 八木下尚子, 山野嘉久. ステロイドの血中 HTLV-1 プロウイルス量に対する影響と免疫抑制による HTLV-1 関連疾患発症リスクに関する検討, 第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 26 日, 東京.
- 31) 長谷川温彦, 高森絢子, 宇都宮與, 前田裕弘, 山野嘉久, 増田昌人, 清水由紀子, 玉井洋太郎, 笹田亜麻子, 崔日承, 鶴池直邦, 岡村純, 渡邊俊樹, 神奈木真理. HTLV-1 感染者における Tax 特異的 T 細胞応答および ATL 発症予防, 第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 25 日, 東京.
- 32) 山野嘉久. HAM における HTLV-1 感染 T 細胞の異常, 第 5 回 HTLV-1 研究会・第 1 回 ATL シンポジウム・HTLV-1 国際シンポジウム, 2012 年 8 月 25 日, 東京.
- 33) 中村龍文, 松尾朋博, 福田卓, 山口健太郎, 佐々木均, 酒井英樹, 川上純. HAM に対する経口プロスルチアミン療法の有効性. 第5回HTLV-1研究会・第1回ATLシンポジウム・HTLV-1国際シンポジウム, 2012年8月25日~26日, 東京.
- 34) 竹之内徳博, 佐藤輝明, 手塚健太, 中川正法, 日下博文, 藤澤順一. HAM患者PBMCにおけるTSLC1mRNA発現と疾患活動性の関連. 第5回HTLV-1研究会・第1回ATLシンポジウム・HTLV-1国際シンポジウム, 2012年8月26日, 東京.
- 35) 手塚健太, 上野孝治, 鄭 真美, 荀潤澤, 田中正和, 竹之内徳博, 藤澤順一. IBMI-ヒト化マウスを用いたHTLV-1感染マウスモデル. 第5回HTLV-1研究会・第1回ATLシンポジウム・HTLV-1国際シンポジウム, 2012年8月25日, 東京.
- 36) 松浦英治, 久保田龍二, 出雲周二, 高嶋 博. HAMおよびHTLV-1キャリアの中枢神経におけるHTLV-1特異的細胞障害性T細胞の分布. 第5回HTLV-1研究会・第1回ATLシンポジウム・HTLV-1国際シンポジウム, 2012年8月26日, 東京.
- 37) 齊藤峰輝, 田中礼子, 児玉 晃, 田中勇悦. ヒト化マウス (hu-PBL-SCID) を用いた抗HTLV-1gp46中和抗体による感染抑制効果の検討. 第5回HTLV-1研究会・第1回ATLシンポジウム・HTLV-1国際シンポジウム, 2012年8月25日~26日, 東京.
- 38) 中川正法, 奥田求己, 近藤正樹, 瀬尾和弥, 増田有希, 増田隆司, 武澤信夫, 久保俊一. HAM患者に対するロボットスーツHALの即時効果. 第10回HAM治療研究会, 2012年7月27日, 大阪.
- 39) 山野嘉久. HAM (HTLV-1 関連脊髄症) 対策に関する現状と課題, 第 3 回 HTLV-1 対策推進協議会, 2012 年 6 月 6 日, 東京.
- 40) 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の臨床経過と関連する疾患活動性マーカーの同定, 第 53 回日本神経学会学術大会, 2012 年 5 月 24 日, 東京.

- 41) 中川正法、池田 巧、奥田求己、武澤信夫、久保俊一. HAM患者に対するパクロフェン髄注療法 (ITB療法) の安全性、有用性の検討. 第53回日本神経学会学術集会, 2012年5月25日, 東京.
- 42) 中村龍文、福田 卓、木下郁夫、栢田智子、長郷国彦、西浦義博、佐藤克也、川上 純. HTLV-I関連脊髄症(HAM)に対するポリ硫酸ペントサンによる治療成績. 第53回日本神経学会学術集会, 2012年5月25日, 東京.
- 43) 竹之内徳博、手塚健太、上野孝治、鄭 真美、中川正法、日下博文、藤澤順一. HAM患者PBMCにおける高HTLV-1プロウイルス量の発生機序についての検討. 第53回日本神経学会学術大会, 2012年5月24日, 東京.
- 44) 柘植彩子、和手麗香、金子鋭、隠岐光彬、長島正人、朝山真哉、藤田賢吾、齋藤朱美、竹之内徳博、日下博文. パーキンソン病、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症における体重変化の検討. 第53回日本神経学会学術大会, 2012年5月24日, 東京.
- 45) 松浦英治、久保田龍二、高嶋 博. HTLV-1キャリアーの脊髄にHTLV-I 特異的細胞障害性T細胞は浸潤している. 第53回日本神経学会学術大会, 2012年5月24日, 東京.
- 46) 齊藤峰輝、田中礼子、児玉 晃、田中勇悦. 抗HTLV-1gp46中和抗体によるHTLV-1関連脊髄症に対する新規治療法開発の試み. 第53回日本神経学会学術大会, 2012年5月24日~25日, 東京.
- 47) 佐藤眞也、磯部紀子、吉村怜、金森祐治、米川智、眞崎勝久、松下拓也、吉良潤一. 日本人アトピー性脊髄炎患者のHLAにおける疾患感受性遺伝子の探索. 第53回日本神経学会学術大会, 2012年5月24日~25日, 東京.
- 48) 中村龍文. HTLV-1関連脊髄症(HAM) の治療剤の開発. BIO tech 2012 第11回国際バイオテクノロジー展/技術会議, 2012年4月, 東京.
- 49) 宮武由甲子、外丸詩野、Sheehy N、石津明洋、Hall WW、笠原正典. 成人T細胞白血病(ATL)の病態における上皮細胞の役割の検討. 第101回日本病理学会総会, 2012年4月28日, 東京.
- 50) 山田洋介、外丸詩野、木内隆之、石津明洋、松野吉宏、笠原正典. プロテアソーム機能の低下とCOPDに対する病理作用. 第101回日本病理学会総会, 2012年4月28日, 東京.
- 51) 小野綾子、外丸詩野、石津明洋、小原次郎、紺野沙織、笠原正典. プロテアソーム活性の低下が腫瘍微小環境に与える影響. 第101回日本病理学会総会, 2012年4月28日, 東京.
- 52) 松井由希、深谷進司、外丸詩野、渥美達也、笠原正典、石津明洋. TNF α 変換酵素(TACE)の過剰発現が糖および脂質代謝へ及ぼす影響. 第101回日本病理学会総会, 2012年4月28日, 東京.
- 53) 小原次郎、外丸詩野、鈴木小百合、紺野沙織、村田茂徳、田中啓二、石津明洋、笠原正典. 胸腺プロテアソームの発現異常がT細胞分化に与える影響について. 第101回日本病理学会総会, 2012年4月28日, 東京.
- 54) 今本鉄平、大塚紀幸、山田洋介、外丸詩野、高階太一、石津明洋、笠原正典. 肺腺癌に伴うトルソー症候群により肺高血圧症を合併した一剖検例. 第101回日本病理学会総会, 2012年4月28日, 東京.
5. その他
- 【講演】
- 1) Yamano Y. Search for a model of drug efficacy for a rare chronic progressive neurological disease HAM/TSP, The 3rd International Symposium of Early Stage Clinical Trial, February 2, 2013, Yokohama, Japan. [招待講演]
- 2) 植田幸嗣. 最先端プロテオミクスによるHTLV-1関連疾患バイオマーカーの探索. 第33回日本臨床薬理学会学術総会, 2012年1月31日, 沖縄. [招待講演]
- 3) 藤原恵一、青谷恵利子、竹内正弘、落合和徳. 【シンポジウム講演】新薬グローバル開発試験の枠組み: JGOG. 第50回日本癌治療学会学術集会: シンポジウム27グローバルスタディの現状と未来, 2012年10月26日, 横浜.
- 4) 山野嘉久. 難病対策に関連する制度 H

TLV-1対策について. 平成23年度特定疾患医療従事者研修, 2011年10月24日, 埼玉.

- 5) 山野嘉久. HAM病態研究の進歩に基づく新規治療薬の可能性. 第10回HAM治療研究会, 2012年7月27日, 大阪.
- 6) 中川正法. レトロウイルスと神経疾患. 第17回日本神経感染症学会総会学術集会, 2012年10月19日, 京都. [会長講演]
- 7) 山野嘉久. HAM (HTLV-1関連脊髄症) 対策に関する現状と課題. 第3回HTLV-1対策推進協議会, 2012年6月6日, 東京.

【専門医、一般医等医療従事者への情報提供 (シンポジウムの開催、講演等での発表)】

- 1) 山野嘉久. HTLV-1の基礎知識とキャリア妊婦の相談対応. 平成24年度HTLV-1母子感染予防対策研修, 2013年3月13日, 横浜.
- 2) 山野嘉久. HTLV-1の基礎知識とキャリア妊婦の相談対応 第401回神奈川産婦人科学会 学術講演会 教育セミナー, 2013年3月9日, 横浜市.
- 3) 山野嘉久. HTLV-1母子感染予防対策について. 平成24年度神奈川県母子保健対策検討委員会, 神奈川県保健福祉局主催, 2013年2月18日, 横浜.
- 4) 山野嘉久. HTLV-1の基礎知識とキャリア妊婦の相談対応・HTLV-1母子感染予防研究について. 第26回横浜市西部地域産婦人科研究会, 2012年12月4日, 川崎.
- 5) 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妊婦の相談対応について. 平成24年度関東甲信越地区母子保健事業研修会, 2012年11月7日, 東京.
- 6) 山野嘉久. 希少難病のかかえる問題点とその解決に向けて～HTLV-1関連脊髄症 (HAM) を通して考える～. 平成24年度 (第32回) 難病講習会, 2012年10月30日, 名古屋.
- 7) 山野嘉久. HAM/HTLV-1について. HAM/HTLV-1関連疾患医療講演会, 2012年10月14日, 熊本.

【患者、家族、患者会や一般市民への情報提供 (シンポジウムの開催、講演等での発表、

マスコミでの発表など)】

- 1) 齊藤峰輝. なぜ一部の感染者だけ病気になるのか? - ATLの発症予防・治療法開発に向けた基礎医学研究の現状と問題点について. ATLシンポジウム in 沖縄2013 ~あなたにも知ってもらいたい! 成人T細胞白血病 (ATL) 研究の最前線~, 2013年2月3日, 沖縄.
- 2) 山野嘉久. パネルディスカッション「HTLV-1、ATL、HAM Q&A」パネリスト. 知ってください! HTLV-1のこと スマイルリボンNPO設立7周年記念ATL、HAMシンポジウム, 2012年12月23日, 鹿児島.
- 3) 山野嘉久. HAMの研究について. アトムの会 (全国HAM患者友の会) 関西支部交流会・研究成果報告会, 2012年12月16日, 大阪.
- 4) 山野嘉久. HAMの研究について. 患者会シンポジウム・交流会, 2012年12月1日, 山梨.
- 5) 中村龍文. HAM治療のこれから. 市民公開講演会「新しい展開・HTLV-1関連脊髄症」～解明されつつあるHAMの病態と新しい治療法について～, 2012年11月23日, 鹿児島.
- 6) 山野嘉久. HAM について. HTLV-1ウイルスとATL、HAM公開講演会・シンポジウム, 2012年11月18日, 富山.
- 7) 青谷恵利子. 患者・市民の視点で考える～【シンポジスト】. 第6回アジア乳がん患者大会「いのちのバトン 薬はみんなで作るものパートIII」～がん臨床試験・治験について, 2012年11月3日, 東京.
- 8) 山野嘉久. シンポジウム「HTLV-1キャリアについて」. 広げたい! スマイルリボンの輪 伝えたい! 患者とキャリアの声, 2012年7月29日, 横浜.
- 9) 吉良潤一. 脱髄性疾患に共通する抗体非依存性アストロサイトパチー. 第9回国立大学医療連携・退院支援関連部門連絡協議会, 2012年7月20日, 東京.
- 10) 吉良潤一. 脱髄性疾患に共通する抗体非依存性アストロサイトパチー. 第5回名古屋大学グローバルCOE国内シンポジウム, 2012年7月17日, 名古屋.
- 11) 山野嘉久. HAMについて. HTLV-1ウイルスとATL、HAM公開講演会・シンポジ

ウム, 2012年6月23日, 北海道.

- 12) 吉良潤一. 難治性炎症性中枢神経疾患の最近の話題: 硬膜炎と脱髄炎. 飯塚脳疾患座談会, 2012年6月19日, 東京.
- 13) 吉良潤一. 最近の話題: MS variants and MS mimics. 第10回松山MS講演会, 2012年5月31日, 松山.
- 14) 山野嘉久. 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. 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合同会議特別企画, 2011年5月22日, 横浜.
- 15) 山野嘉久. HAMについて. HTLV-1ウイルスとATL、HAM公開講演会・シンポジウム, 2012年5月13日, 長崎.
- 16) 山野嘉久. HAMについて. HTLV-1ウイルスとATL、HAM医療講演会・シンポジウム, 2012年4月15日, 福岡.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

- 1) US61/668,686、Yoshihisa Yamano、2012.7.6, A Therapeutic Method And Medicament For HTLV-1 Associated Myelopathy(HAM)
- 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2012-189318、植田幸嗣、石原誠人、山野嘉久、2012.8.29, ヒトTリンパ球向性ウイルスI型関連疾患検出用ポリペプチドとその利用

2. 実用新案登録

該当なし

III. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
平成 24 年度分担研究報告書

HAM 患者登録システム（HAM ねっと）を用いた HAM の疫学的解析

研究分担者	高田礼子	聖マリアンナ医科大学	予防医学教室	教授
研究協力者	橋本充代	聖マリアンナ医科大学	予防医学教室	助教
	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、極めて深刻な難治性希少疾患であり、新規治療薬の開発に対するニーズが高い。しかしながら希少疾患であることから、治療薬開発に必要な自然経過や治療効果の評価指標などに関する情報が不足しており、治療薬開発を困難とする原因となっている。そこで本研究では、HAM 患者登録システム（HAM ねっと）を構築し、治療研究推進の基盤となる様々な臨床情報を収集して、その疫学的解析を実施した。

HAM ねっとに登録され、電話での聞き取り調査を完了した 304 名の患者データについて解析を行った。患者の平均年齢は 62.4 歳、男女比 1:2.8、平均発症年齢 44.2 歳、平均診断年齢は 51.4 歳で、発症から診断までに約 7 年が経過していた。初発症状は歩行障害（81.9%）、排尿障害（35.5%）、下肢の感覚障害（13.5%）などで、このうち排尿障害は女性に有意に多く認められた。登録患者の中で、HAM の家族歴がある者は 9.5%（29 名、27 家系）、ATL 家族歴は 6.6%と多く、HAM 家族歴のある患者は発症年齢が有意に低かった。また、輸血歴がある者は全体の 21.5%で、そのうち 1986 年以前の輸血歴が大部分を占めた。歩行障害の進行は、症状出現から片手杖歩行まで 8 年（中央値）、両手杖歩行まで 13 年（中央値）、歩行不能まで 18 年（中央値）と、本邦の HAM 患者における経過の詳細な情報が判明した。さらに、経過には個人差が極めて大きいことが示され、特に、発症から 2 年以内に片手杖歩行レベルまで進行が全体の 18.8%、両手杖歩行レベルまで進行が 5.5%存在した。このような急速進行群は発症年齢が有意に高かった。

HAM 患者の ADL について HAQ (Health Assessment Questionnaire)を用いて解析した結果、HAQ は運動障害重症度と相関しており、HAM の ADL 評価指標として有用であることが示された。一方、HAM の排尿障害について OABSS、I-PSS、ICIQ-SF、N-QOL を用いて評価した結果、OABSS、I-PSS は HAM の排尿障害症状をよく反映していることが示され、ICIQ-SF、N-QOL では排尿障害に関連した QOL の低下も認められた。また SF-36 を用いた HAM の QOL 評価では、8 つの下位尺度全てで日本人の国民標準値を下回っており、特に身体機能の低下が著しく、HAM が患者の QOL 低下に大きな影響を及ぼしていることが示された。

このように、HAM ねっとを利用した疫学調査は、全国規模で様々な背景の患者情報を十分

に収集可能であり、HAM の病態を理解する上で強力なツールとなることが示された。HAM に関して大規模で全国的なデータを継続的に調査できるシステムは他に例がなく、今後さらなる解析や調査を実施することで、HAM 研究の推進に大いに貢献するものと期待できる。

A. 研究目的

HAM は、有効な治療法がない極めて深刻な難治性希少疾患であり、新規治療薬の開発と治療法の確立に対するニーズが高い。しかしながら、治療薬を開発するために必要な自然経過や予後不良因子などの臨床情報は不足しており、また治療効果を判定するための標準的臨床評価指標、surrogate marker などが確立しておらず、新規治療薬の開発を困難としている。これらの問題を解決するためには、HAM に関する様々な臨床情報の収集および解析が必要であるが、HAM は希少疾患であるため、患者は様々な医療機関に点在しており、情報が効率的に集約されず、これを阻む大きな要因となっている。

そこで本研究では、HAM 患者登録システム (HAM ネット) を構築して全国からの患者登録を進め、治療研究推進の基盤となる様々な臨床情報を収集し、その疫学的解析を実施した。

B. 研究方法

「HAM ネットと患者登録センター」事務局を聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター内に設立し、全国で HAM と診断された患者を対象とする HAM 患者登録ウェブサイト「HAM ネット」(<http://hamtsp-net.com/>) を、平成 24 年 3 月に開設した。登録希望者は電話、Fax、または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えた。

登録者のリクルートには、様々な年代、地域、および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ことが必要不可

欠である。そこで広報用チラシを作成し、1) 連携する全国規模の患者会、2) 本研究の分担研究者および研究協力者が診療する患者、3) 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した。

本人の自由意思で参加を希望する患者には、「HAM ネット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を郵送した。その後、書面での同意が得られ、かつ HAM と診断された患者であることを書類で確認できた者を被験者として登録した。

登録患者に対して、下記の調査項目について、看護師による電話での聞き取り調査を実施した。調査の所要時間は約 45～60 分であった。なお、看護師 2 名が聞き取り調査を実施するにあたり、HAM 専門外来で診療を行っている医師が半年間にわたり質問票に関して適切な聞き取りができるよう要領を指導した。

調査内容は以下の通りである。

- A) 患者の属性 (氏名、生年月日、出身地、診断時期、発症時期、家族構成、家族歴、既往歴、合併症の有無等) なお、家族歴については、第 1 度近親者 (父母、兄弟、姉妹、子供)、第 2 度近親者 (祖父母、おじ・おば、甥・姪、孫) とその他に分類して聞き取りを行った。
- B) 生活環境および生活状況 (同居家族、職業、雇用形態、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) SF-36 (MOS 36 Item Short-Form Health Survey, 8つの下位尺度の得点について、日本人の国民標準値を50、標準偏差を10とした偏差得点に換算、得点が高いほど健康状態が良い)¹⁾
- D) IPEC-1 (高いほど歩行障害度が高い)²⁾
- E) 納の運動障害重症度: OMDS (0~13、高いほど運動障害度が高い)³⁾
- F) OABSS (過活動膀胱症状質問票、0~15点、高いほど悪い)⁴⁾
 なお、OABSSの質問項目のうち、ICIQ-SFまたはI-PSSと内容が重複する質問については、双方の質問票の点数が正確に採点できるように聞き取りを行った。
- G) ICIQ-SF (尿失禁 QOL 質問票、0~21点、高いほど悪い)⁵⁾
- H) I-PSS (国際前立腺症状スコア、0~35点、高いほど悪い)⁶⁾
- I) N-QOL (夜間頻尿 QOL 質問票、100点満点、各質問項目の素点(0~4点)は高いほど QOL が低い。ただし、総得点は各質問回答の点数を反転し、最も高い QOL が 100 点になるよう算出されており、総得点が高いほど QOL が高くなる)⁷⁾
- J) HAQ(関節リウマチの生活機能評価、Health Assessment Questionnaire、HAQ-DI(Disability Index) は、8項目(着衣と身繕い、起立、食事、歩行、衛生、動作、握力、その他)に分類された20設問に0~3点で回答し、各項目の中の最高点を求め、その平均点を算出する、0~3点、点数が高いほど身体機能障害が重症となる)⁸⁾
- 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(輸血歴等)等も含む)

データは IBM SPSS Statistics 19 を用いて解析を行った。頻度分布の検定には χ^2 検定または Fisher の直接確率検定、2 群間の平均値の比較には独立のある t 検定、3 群間の比較には一元配置分散分析を用いた。なお、必要に応じて Mann-Whitney U 検定、Kruskal-Wallis 検定を使用した。ポストホックとしては Tukey または Bonferroni 検定を使用した。また、相関係数は Spearman の順位相関にて算出した。有意水準は両側 5% とした。

なお、本報告では項目 B (生活環境および生活状況) 以外について、特に運動・排尿障害等の臨床症状、ADL、QOL を中心にまとめた。

[倫理的配慮 (プライバシーの保護)]

本研究は、聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会で承認された(承認番号:第2044号)同意書を用いて、参加に伴う不利益や危険性の排除等について説明し、書面による同意を得た。

「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患者 ID 番号が付与される。データは、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している。データ解析においては ID 番号を用いることにより個人を特定できないようにし、登録患者の秘密保護には十分配慮する。研究結果を公表する際は、対象者が特定可能な情報は一切含まず、また本研究の目的以外に、得られた登録患者のデータを使用することはない。これらの方法によって人権擁護、およびプライバシーの保護に最大限の注意を払い、登録者に対して最

大限の配慮に努めた。

C. 研究結果

平成 24 年 3 月 1 日から全国の HAM 患者への広報活動、および登録書類の申し込み受付を開始し、平成 25 年 2 月末時点で全国各地から 389 名の登録希望患者からの申し込みがあった。そのうち、登録を完了し、電話による聞き取り調査を実施した 304 名について報告する。

(1) HAM 登録患者の属性

表 1 に登録患者の属性を示した。計 304 名の性別は、男性 26.0%、女性 74.0%であり（男女比 1:2.8）、平均年齢は 62.4 歳で男女差は認められなかった。また、平均発症年齢 44.2 歳、平均診断年齢 51.4 歳で、発症から診断までに平均で 7.1 年が経過していた。平均罹病期間は 18.2 年であり、これらの数値に男女で有意差は認められなかった。発症年齢を年代別にみると、40 歳代（25.4%）、50 歳代（19.8%）が多いが、10 歳代から 70 歳代と幅広く分布していた（図 1）。初発症状としては歩行障害が全体の 81.9%と最も多く、次いで排尿障害（35.5%）、下肢の感覚障害（13.5%）となっていた。このうち、排尿障害は男性（24.1%）より女性（39.6%）で有意に多くみられた（表 1）。

登録患者の中で、HAM の家族歴がある者は全体の 9.5%（29 名、27 家系）、ATL 家族歴は 6.6%であった。また、輸血歴がある者は全体の 21.5%であり、そのうち 1986 年以前の輸血歴が大部分を占めた（表 1）。

後述の歩行障害以外の HAM の症状および治療状況については、排尿および排便障害では投薬治療の割合が最も多かった。足のしびれは 50.7%の患者が常にあり、足の痛みについては 24.0%の患者が常にありと回答していたが、男女で有意差は認められなかった（表 1）。

表 2 は登録患者の居住都道府県、表 3 は患者本人、実父、および実母の出身都道府県を示した。表からも明らかなように全国に亘りばらつきがみられるが、居住都道府県は、1 位 鹿児島、2 位 福岡、3 位 神奈川、4 位 長崎、5 位 大分である。一方、本人の出身都道府県は、1 位 鹿児島、2 位 長崎、3 位 大分、4 位 福岡、5 位 熊本、実父は 1 位 鹿児島、2 位 長崎、3 位 熊本、4 位 大分・宮崎、また実母は 1 位 鹿児島、2 位 長崎、3 位 熊本、4 位 福岡・大分であった。

(2) HAM 家族内発症例

表 4 は HAM 登録患者の中で第 2 度近親者以内に HAM 家族歴のある者 28 名とそれ以外の者 276 名を比較したものである。家族内発症あり群は発症なし群と比べて、年齢、発症年齢、診断年齢が有意に低く、また罹病期間が有意に長いことが明らかになった。一方、性差は認められず、発症から診断までの年数も約 7 年と違いはなかった。HAM 家族内発症あり群（14.3%）では発症なし群（5.8%）よりも ATL 家族歴のある者が多い傾向が示された（ $p<0.1$ ）。なお、OMDS、HAQ-DI、排尿・排便障害、足のしびれおよび痛みの症状に関しては、両群に差は見られなかった。

(3) 納の運動障害重症度（OMDS）

対象者の現在の OMDS は、平均 6.1 であった。図 2 は Grade 0~13 における頻度分布を示したものである。Grade 5（片手杖歩行）が 31.3%、Grade 6（両手杖歩行）は 19.1%を占め、患者の約半数が Grade 5 または 6 の運動障害レベルにあった。

図 3 は、運動障害発現年齢から OMDS の各 Grade への移行年数を算出し、その分布を示したものである。運動障害発現から Grade 5 までの移行年数の中央値は 8 年（最

小値 0 年—最大値 41 年)であったが、Grade 4 以下と比較して分布が広がり、運動障害進行の速度の差が大きくなることが示された。そして、Grade 6 まで移行した患者は全体の約半数の 144 名おり、Grade 6 までの移行年数の中央値は 13 年(最小値 0 年—最大値 45 年)であった。さらに、Grade 9 (歩行不能)まで移行した患者は 42 名おり、移行年数の中央値は 18 年(最小値 0 年—最大値 49 年)であった。

(4) 急速進行性 HAM 症例

運動障害発現から OMDS の Grade 6 への移行年数が 2 年以下の者を「急速進行群」とすると 16 名 (5.5%) (表 5) と対象人数が少なかったため、Grade 5 までの移行年数を 2 年以下として抽出したところ、該当者は 55 名 (18.8%) であった (表 6)。これら急速進行群に対して、それ以外の「非急速進行群」との比較を行った。

2 年以内に Grade 5 あるいは 6 に移行したいずれの場合も同様な傾向が認められた。すなわち、急速進行群では、非急速進行群と比して、運動障害発現年齢および診断年齢が有意に高く、発症から診断までの年数、および罹病期間が有意に短いことが明らかになった。なお、急速進行群においては現在の OMDS も有意に高いことに伴い、HAQ-DI 点数も高くなっていることから、日常生活において支障が多く介助を要する生活を送っている者が多いことが示された。

また、急速進行群の特徴として、HAM および ATL の家族歴には違いは認められなかった。しかし、OMDS の Grade 5 に 2 年以内に移行した急速進行群では、輸血歴のある者の割合が、非急速進行群と比較して有意に高かった (表 6)。

急速進行性 HAM の発症・経過に関する結果が輸血による影響でないことを確認するため、輸血歴がないと回答した HAM 登

録患者 229 名について、納の Grade 5 に 2 年以内に移行した「急速進行群」とそれ以外の「非急速進行群」に分けて、運動障害発現年齢、診断年齢、罹病期間、OMDS 等について比較した (表 7)。その結果も、急速進行群では、非急速進行群と比較して、運動障害発現年齢、診断年齢が有意に高く、発症から診断までの年数、および罹病期間が有意に短くなっていた。また現在の OMDS および HAQ-DI も有意に高かった。これらの急速進行群と非急速進行群との HAM の発症・経過の差異は、輸血歴のある患者を含む場合 (表 6) よりも広がる傾向がみられた。

(5) HAQ による ADL

表 8 および図 4 は、登録患者全体の ADL の状況について HAQ を用いて調査した結果である。なお、HAQ は点数が高いほど ADL が低いことを示している (0~3 点)。登録患者全体では、歩行の 2 項目すべて [Q8 (平地を 3 分間位、自分のペースで歩く)、Q9 (階段を 5 段のぼる)] のほかに、動作の 2 項目すべて [Q13 (棚の上の 2 キロ程度の物に手を伸ばして降ろす)、Q14 (前かがみになって床の上の物を拾い上げる)]、その他の 3 項目中 2 項目 [Q18 (近所の商店街に買い物に行く)、Q20 (洗濯や掃除などの家事をする)] は自力では難しく、人の手伝いが必要であるとの回答が増えており、平均点数は高かった。一方、食事に関する 3 項目すべて [Q5 (箸で食べ物をつかむ)、Q6 (飲み物のいっぱい入ったコップを口までもっていく)、Q7 (缶ジュースのふたを開ける)]、および握力の 3 項目中 2 項目 [Q16 (ガラスびんのふたを回してあける)、Q17 (水道の蛇口の開け閉め)] については、「簡単にひとりで行える」との回答が多く、平均点数は低かった。ただし、Q15 (自動車のドアをあける) は、握力以外の筋力も

必要とする動作であり、握力の他の 2 項目に比較して平均点数が高い傾向がみられた。

また、図 5 は、現在の OMDS 別に HAQ の各項目の回答割合を示した。その結果、OMDS の進行に伴い、HAQ の多くの項目において「ひとりでできる」割合が減少しているが、Q5, Q6, Q7, Q16, および Q17 については OMDS が進行しても「ひとりでできる」割合が多く、ADL が比較的維持されていることがわかる。

次に、現在の OMDS と各 HAQ の項目との相関関係に関する結果を表 9 および図 6 に示した。OMDS と HAQ-DI の間には強い正の相関がみられた(図 6)。さらに、OMDS と HAQ の各質問項目の間には、全て有意な相関関係が認められたものの、HAQ の項目により相関の強さに違いがみられた(表 8)。図 7 (a) は相関係数が 0.7 以上と高かった HAQ の Q3 (肘掛けのない椅子から立ち上がる), Q8, Q9, Q13, Q19 (自動車の乗り降り) について、OMDS 別の各回答割合を、図 7 (b) は相関係数が 0.35 未満と低い HAQ の Q5, Q6, Q7, Q16, Q17 について、OMDS 別の各回答割合を示した。前者の相関係数が高い項目では、OMDS の Grade の増加に伴い、「ひとりでできない」割合が増加しているが、後者の相関係数が低い項目では OMDS の Grade にはあまり影響を受けず若干の分布の変化しか見られないことがわかった。

(6) 排尿障害

登録患者における排尿障害関連の指標、OABSS, I-PSS, ICIQ-SF, および N-QOL を、性別(表 10、12~15)、および排尿障害重症度別(表 11、16~19)にまとめた。

表 10 に示すように、OABSS 合計点や N-QOL 総得点では男女で有意差が認められなかったが、I-PSS 合計点では男性が女性よりも有意に高く、ICIQ-SF 合計点では

女性が男性よりも有意に高かった。同じ項目について、排尿障害の重症度別にみたところ、OABSS、I-PSS、ICIQ-SF の合計点は投薬群が最も得点が高く、続いて導尿管群、排尿障害なし群となっていた。投薬群では、排尿障害なし群よりも合計点が有意に高かった。また、導尿管群では ICIQ-SF でのみ排尿障害なし群に比較して合計点が有意に高かった。一方、N-QOL の総得点については、投薬群、および導尿管群では排尿障害なし群より点数が有意に低く QOL が低下していることが明らかになった(表 11)。

各質問票について、全体および男女別の質問項目毎の頻度分布と平均点数を表 12~15 に示した。

OABSS(表 12)に関しては、合計点では男女で有意差はなかったが、各項目についてみると Q1(昼間頻尿)と Q2(夜間頻尿)で男性の点数が有意に高く、Q4(切迫性尿失禁)で女性の点数が有意に高かった。

I-PSS(表 13)に関しては、合計点は男性で高く、各項目についてみると、Q1(残尿感)、Q2(2 時間以内の排尿)、Q3(尿線途絶)、および Q5(尿勢低下)の点数は男性で有意に高かった。また、Q7(夜間頻尿)の点数は男性に高い傾向がみられた($p=0.07$)。

ICIQ-SF(表 14)に関しては、合計点は女性で高く、各項目についてみると Q1(尿失禁の頻度)、Q2(尿失禁量)で女性の点数が有意に高かった。しかし、Q3(尿失禁による困窮度)については明らかな男女差はみられなかった。Q4の尿失禁の生じ方では、『咳やくしゃみをしたときにもれる』の割合が女性で有意に高かった。

N-QOL(表 15)に関しては、総得点および各項目の素点についても男女で有意差がみられなかった。

表 16 および図 8 は、排尿障害なし群、投

薬群、導尿群別にOABSSの結果を示した。4問のうち3問で有意差が見られ、特に投薬群では排尿障害なし群と比べて、Q2(夜間頻尿)、Q3(尿意切迫感)Q4(切迫性尿失禁)で有意に点数が高かった。しかし、Q1(昼間頻尿)では有意差が認められなかった。また、導尿群は排尿障害なし群と比較して、Q4のみ点数が有意に高かった。I-PSS(表17、図9)に関しては、投薬群では排尿なし群と比較して、7問のうち6問(Q1(残尿感)、Q2(2時間以内の排尿)、Q3(尿線途絶)、Q4(尿意切迫感)、Q5(尿勢低下)、およびQ7(夜間頻尿))で点数が有意に高かった。しかし、Q6(腹圧排尿)の点数は有意差が認められなかった。なお、導尿群では排尿障害なし群と比較して各質問項目で有意差はなかった。

ICIQ-SF(表18)についても同様な傾向がみられ、投薬群では排尿障害なし群と比較してQ1(尿失禁頻度)、Q2(尿失禁量)、Q3(尿失禁による困窮度)の点数が有意に高かった。また、導尿群ではQ1およびQ3で排尿障害なし群と比較して点数が有意に高かった。Q4の尿失禁症状の生じ方では、排尿障害なし、投薬、導尿の3群間で、「尿漏れなし」、「トイレにたどり着く前に漏れる(切迫性)」、「眠っている間に漏れる」、「体を動かしている時や運動している時にもれる(腹圧性)」、「排尿を終えて服を着たときにもれる(排尿後尿滴下)」の項目で有意差がみられた。投薬群および導尿群では尿漏れなしの頻度は低かったが、その他の項目では、投薬群の頻度は他の2群より高く、特に「トイレにたどり着く前に漏れる」、「眠っている間に漏れる」の頻度が高かった。

N-QOL(表19)に関しては、他の質問票と比較すると、排尿障害の群間差が顕著に示されてはいなかった。しかし、投薬群および導尿群ではQ12(夜間排尿のため起

きることの煩わしさ)、およびQ13(夜間排尿のために起きることがどのくらい日常生活を妨げているか)が排尿障害なし群と比較して有意に高得点となっていた。

(7) SF-36による健康関連QOL

SF-36の8つの下位尺度について国民標準値に基づいた得点に換算して比較した結果を表20および図10に示した。HAM登録患者全体は、国民標準値と比較した場合、8つの下位尺度ともに得点が低い傾向であるが、特に「身体機能(PF)」の尺度が顕著に低くなっており、平均が2.9点であった。次いで「全体的健康観(GH)」が平均38.4点と低かった。また、「体の痛み(BP)」については男女間で有意差があり、女性の方が男性に比較して点数が低かった。なお、「日常役割機能(身体)(RP)」についても、女性の方が男性に比較して点数が低下する傾向がみられた($p=0.06$)。

D. 考案

本研究では、HAM患者登録システム(HAMねっと)に登録された、全国のHAM患者304名の情報をもとに、HAMの臨床的特徴を明らかにし、各種の臨床的評価指標の有用性について検討した。

今回登録されたHAM患者の属性は、平均発症年齢が44.2歳、男女比1:2.8、初発症状は歩行障害(81.9%)、排尿障害(35.5%)、下肢の感覚障害(13.5%)であり、過去の本邦からの報告⁹⁾とおおよそ一致していたが、今回の調査で、初発症状としての排尿障害は女性に多いという特徴が初めて明らかとなった。

さらに、HAMの症状として、下肢のしびれ感・痛みは患者のQOLに大きく影響するものの、これまで本邦のHAM患者における実態は不明であった。今回の調査により、患者全体の約半数がしびれ感を伴い、約

24%の患者が痛みを伴っていることが示された。

また、輸血歴がある患者の割合は全体の21.5%であったが、その大部分が1986年以前の輸血歴であり、1986年11月から実施された献血時のHTLV-1抗体スクリーニングが、HAM発症の抑制に有効であったことが示唆された。

本研究では、HAM患者は家族内にHAM発症者が多いことが示され、家族内発症のあるHAM患者の臨床的な特徴も明らかとなった。HAMは、通常、感染者の約0.3%に発症するが、今回の調査によって、HAM患者には家族内発症（第2度近親者以内）が約9%と高率に存在することが示された。これは、以前の本邦での全国疫学調査の報告（家族内発症者：8%）¹⁰⁾とほぼ一致する。本研究では重要なことに、家族内発症のあるHAM患者では発症年齢が有意に低いことが初めて示され、これらの結果は、HAMの発症要因として、遺伝的な発症リスク要因が存在することを示唆する。また本研究では、家族内発症のあるHAM患者において、家族内にATL患者が存在する割合も高い傾向があることが示され、HAMとATLに共通する遺伝的発症リスク要因の存在の可能性も示唆された。

HAMの治療研究を推進していくためには、自然経過に関する情報は極めて重要である。これまで本邦では、歩行障害の症状が出現してから歩行不能になるまで12.4年という報告があるのみである⁹⁾。今回、HAMねっと登録患者におけるOMDSの各gradeへの移行年数のデータを解析した結果、HAMの歩行障害の進行は、症状が出現してから片手杖歩行になるのに8年（中央値）、両手杖歩行になるのに13年、歩行が全く不能となるのに18年かかっており、本邦のHAM患者における経過の詳細な情報が判明した。海外からの報告と比較すると^{11,12)}、

杖歩行になるのに10年（イギリス）・6年（マルティニーク・フランス領）、歩行不能になるのに18年（イギリス）・21年（マルティニーク）と、今回、本邦で得られたデータとほぼ一致していたことは興味深い。

このように、HAMの経過は緩徐進行性と思われるが、図3に示すように、発症から歩行不能になるまでの年数は最小値が0年から最大値49年と、進行の速度は個人差が極めて大きいことが示された。特に、急速に症状が進行する患者の情報は臨床的に重要であり、今回の調査によって、発症から2年以内に片手杖歩行レベルまで進行する患者が全体の18.8%、両手杖歩行レベルまで進行する患者が5.5%存在することが判明した。この結果は、HAM患者の5名に1名は比較的急速に症状が進行することを示しており、HAMの多くは緩徐進行性であるという既成概念を改める必要性を示唆している。また今回の結果は、これまでに急速進行例に関して報告された、過去2年以内にOMDSの3段階以上悪化が9.3%（日本）⁹⁾、発症から2年以内に杖歩行が21.5%（ペルー）¹³⁾、発症から3年以内に片手杖歩行が30.1%（フランス）¹²⁾、発症から2年以内に歩行不能が6.3%（イギリス）¹¹⁾、といった結果と類似しているが、本研究では大規模な情報が整理して示されており、HAMの臨床的特徴を理解する上で貴重な情報になると思われる。なお、急速進行例の発症年齢については、若年発症が多いという報告と¹⁰⁾、高齢発症が多いという報告^{9,11)}があり結論が出ていないが、本研究では、急速進行群は発症年齢が高いことが明確に示されていることは意義深い。

急速進行群の解析で興味深い結果として、輸血歴のある患者の割合が高かった点が挙げられる（表6）。輸血によるHAMの発症・進行への影響に関しては、HAM患者において輸血歴のある患者の割合は極めて高く、