

くは受けている患者は4名であった。この1年間にIFN $\alpha$ 療法を受けた患者はいなかったが、以前受けたことがある患者が1名いた。

#### E. 考案

当院で2012年に診療した6名のうち、4名が納の運動障害重症度で10以上と、高い障害度を呈した。比較的長い経過の患者が多く、その影響が最も考えられる。HAMに対する治療として、ステロイドやIFN $\alpha$ 療法が挙げられるが、IFN $\alpha$ 療法に関しては、6名中、投与を受けたことがあるのは1名だけと少ない結果であった。

#### F. 結論

当院において2012年診療したHAM患者の概要を報告した

#### F. 研究成果の公表

##### 1. 学術雑誌等での発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし

##### 2. 学会等での講演、発表

国際会議

なし

国内会議

なし

##### 3. その他

なし

##### 4. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

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

H24 年度の東北大学神経内科における HAM の診療状況

研究分担者 氏名 : 藤原一男  
所属機関 : 東北大学多発性硬化症治療学  
職名 : 教授

研究協力者 氏名 : 三須建郎<sup>1)</sup>、中島一郎<sup>2)</sup>、青木正志<sup>3)</sup>  
所属機関 : 東北大学多発性硬化症治療学<sup>1)</sup>、神経内科<sup>2,3)</sup>  
役職 : 助教<sup>1)</sup>、講師<sup>2)</sup>、教授<sup>3)</sup>

研究要旨 : H24 年度の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 6 例であり、これまでステロイドやインターフェロン $\alpha$ 療法などを行ってきたが、現在は 5 例が車いすで受診している。このうち 1 例は家族性で、母親が HAM 及び HAB に罹患していたが、H18 年に肺炎で死亡していた。また関連施設で 2 例の HAM の診療を行っているが、いずれも車いすで受診している。4 名が「HAM ねっと」に登録した。また本研究班のプロジェクトとして、HAM の臨床や治療に関する後ろ向き研究に関して本学医学部倫理委員会の承認を得て、調査を開始した。また CD4 陽性リンパ球のうち特定のケモカイン受容体発現サブセットは HTLV-I 感染細胞の多くを占めると考えられており、その疾患対照群として多発性硬化症や視神経脊髄炎の再発時の髄液でこのサブセットを解析に着手した。

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進行性の脊髄炎であり、痙性対麻痺と神経因性膀胱を主徴とする。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おり、人の移動に伴い最近では都市部でも症例が増加している。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 H24 年度の診療の実績と関連する研究について検討した。

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 6 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。

1. 外来フォロー中の HAM 症例のまとめ  
症例 1 は 67 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、長女が陽性だった。)、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、胸腰髄に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動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。また残尿両、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も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 PaO<sub>2</sub> 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 $\alpha$  (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 $\alpha$  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 $\alpha$  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。過去 1 年間では著変はない。

症例 2 は H69 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、で四肢の腱反射陽新氏、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、またトレントール 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。自走は可能だが、受診時は妻が車いすを押している。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。過去 1 年間は著変なしである。

症例 3 は、63 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/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ったが、最近はほとんど歩けない。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 50 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、一応次脚歩行も可能、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。過去1年間では、杖歩行に変わりはないが、やや歩行障害が増悪した印象である。

症例5は71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、ステロイドは現在5mg/日を内服している。数年前に乳癌で手術等の治療を受けた。

症例6は、50歳の女性、15歳時から残尿感、頻尿、尿失禁が出現し、17歳時から右下肢の脱力、そして両下肢の脱力のため歩行障害が出現した。23歳時に当科に入院精査し、ステロイド治療を受けたが無効だった。26歳時から車いすを使用するようになった。輸血歴はないが、母、兄、姉がHTLV-I抗体陽性で、母はHAM、HABがあったがH18年に肺炎で死亡した。39歳時には受診時には、痙性対麻痺でありなんとかつかまり立ちが可能で、3歩くらい歩けた。また自己導尿していた。

福島県いわき市の関連施設で、2例のHAM(70歳代、60歳代の女性)を診療しており、いずれも車いすで受診し、70歳代女性は歩行不能、60歳代女性は少しだけなら這って移動できる程度である。少量のステロイドを内服中である。

## 2. HAMの後ろ向き研究

本学医学部倫理委員会の承認を得た。各症例の調査を開始した。

## 3. HTLV-I感染細胞サブセットの解析

CD4陽性リンパ球のうち特定のケモカイン受容体発現サブセットはHTLV-I感染細胞の多くを占めると考えられており、その疾患対照群として多発性硬化症(MS)や視神経脊髄炎(NMO)の再発時の髄液でフローサイトメーターを用いてこのサブセットを解析に着手した。

## C. 倫理面への配慮

本研究に関する個人情報、厳重に管理を行った。

## D. 研究結果

1. 当科で外来フォロー中のHAM症例の多くは、長い病歴を有し車いすで受診していた。
2. HAMに関する後ろ向き調査について、倫理委員会の承認を得て調査を開始した。
3. CD4陽性リンパ球のうち特定のケモカイン受容体発現サブセットのMSやNMO症例における解析に着手した。

## E. 考案

1. 当科で外来フォロー中のHAM症例の多くは歩行困難あるいは歩行不能の重症例であり、今後の免疫学的な新規治療薬の対象としては運動機能の改善を評価することが困難であることが予測される。一方、痙性、排尿障害、便秘や褥瘡の予防など対症療法が日常生活のQOL向上の観点から重要と思われる。HAMねっとへの登録を推進していきたい。また近年は当科で新規にHAMと診断される症例を経験することがまれになっている。関連施設からの症例の紹介を促進していきたい。

## F. 結論

東北大学神経内科にて現在外来フォロー中の HAM は多くが車いすで受診しており、これまでの治療では進行性の病態を抑制できていないと。これらの症例では免疫療法と共に対症療法も重要である。また今後の新規治療への参加を促すためには、早期に診断される HAM 症例を集めていく必要がある。

2. 学会等での講演、発表

国際会議

なし

国内会議

なし

3. その他

なし

## F. 研究成果の公表

1. 学術雑誌等での発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし

4. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

## HAM の急速進行例に関する研究

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：**HTLV-1 関連脊髄症（HAM）は稀な神経難病で、その経過は一般的に数十年かけて緩徐に進行すると言われているが、一部の HAM 患者は数年以内に車椅子レベルになるほど急速に進行する。こうした症例がどのような臨床的特徴を有し、治療に対して応答するか等について、ほとんど情報がないのが現状である。そこで、本研究では急速進行例の臨床経過を詳細に調べることで、その特徴を明らかにし、HAM の診断治療および啓発活動に有用な情報を得ることを目的とした。そこで、HAM 専門外来へ受診した 3 例の急速進行例について臨床情報および治療経過について調べた。その結果、HAM の急速進行例は高齢発症、プロウイルス量高値、髄液マーカー高値といった共通の特徴を有し、早期に診断・治療を開始することによって症状の改善が認められた。HAM に、こうした急速進行例が存在することを、一般の神経内科医が必ずしも把握していないことも考慮し、啓蒙活動の必要性が考えられた。

### A. 研究目的

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）は稀な神経難病で、その経過は一般的に数十年かけて徐々に進行する緩徐進行性であると言われている。しかしながら、HAM 専門外来では、数か月のうちに症状が悪化する症例に遭遇することがある。実際、このような急速な進行を示す一群が存在することは国内外で報告されている。1995 年の中川らの報告によれば、受診前 2 年以内に納の運動障害重症度（OMDS）が 3 grade 以上悪化した例が 151 例中 14 例（9.3%）存在した。また 2006 年に Olindo らは、発症して 3 年以内に片手杖歩行となった例が 96 例中 37 例（38.5%）存在したと報告している。さらに、本研究班が開始した患者登録システム「HAM ねっと」の情報においても、発

症から 2 年以内に片手杖歩行レベル OMDS grade 5 以上に進行した例が 292 例中 55 例（18.8%）、両手杖歩行レベル OMDS grade 6 以上に進行した例が 16 例（5.5%）存在した（「高田」らによる分担報告書参照）。このように HAM 患者には比較的急速に進行する一群（急速進行例）が存在するが、希少性のため、こうした症例がどのような臨床的特徴を有し、治療に対して応答するか等について、ほとんど情報がないのが現状である。

そこで、本研究では急速進行例の臨床経過を詳細に調べることで、その特徴を明らかにし、HAM の診断治療および啓発活動に有用な情報を得ることを目的とした。

## B. 研究方法

(1) 2008年4月から2012年4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3例の急速な進行が認められたHAM患者について、臨床情報ならびに患者由来の検体(末梢血単核球、血清、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球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EIA法にて測定された。

(2) HAMの疾患活動性に応じてステロイドパルス療法、その後の経口ステロイド内服による治療を行った。治療開始後5~6か月間に実施した治療内容と治療によるOMDS・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、IgG濃度など)を調べた。髄液IP-10濃度はcytometrix bead array(BDバイオサイエンス)を用いて測定した。

### (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

### <症例1>

73歳、女性

現病歴:

2006年10月 足に力が入らない事を自覚  
2007年5月 某病院に受診し検査するも、

特に指導なし、しかし症状の進行のため、2007年10月再診し、入院してHAMと診断される。この時は杖なしで歩行可。主治医からは「特に治療法がなく、リハビリしかない、進行に5年から10年かかる病気である」との説明を受け、リハビリするも症状が進行。

2008年10月 自力での歩行が困難となり、車椅子で当院受診。

初診時現症: OMDS grade 8 (両手によるつたい歩きが5m以内なら可)

検査所見:

末梢血: プロウイルス量 31.99%、sIL-2R 734IU/mL (124-466)、抗AQP抗体陰性

髄液: 細胞数 43/3mm<sup>3</sup>、IgG 5.8 mg/dL、ネオプテリン 29 pmol/mL (<6.9)

治療内容および経過: 図1のとおり

### <症例2>

71歳、男性

現病歴:

2007年11月 歩行障害が出現し、2-3週間で片手杖歩行となり、病院を転々とするが診断つかず。

2008年1月 両手杖歩行となり、某病院でHAMと診断される。その後、「治療法がない」と言われ、リハビリを実施していた。

2008年4月 歩行中に転倒し、左脛骨骨折。

2008年10月 車椅子で当院受診。両下肢はほぼ完全麻痺の状態であった。

初診時現症: OMDS grade 11 (自力での移動不可、寝返りは可能)

検査所見:

末梢血: プロウイルス量 69.92%、sIL-2R 1199IU/mL (124-466)、抗AQP抗体陰性

髄液: 細胞数 284/3mm<sup>3</sup>、IgG 20.8 mg/dL、ネオプテリン 31 pmol/mL (<6.9)、IP-10

6067.1 pg/mL (<180)

治療内容および経過: 図2のとおり

### ＜症例 3＞

58 歳、女性

現病歴：

2011 年 8 月 歩行障害が自覚。8 月末から排尿障害も出現。

2011 年 10 月 某病院を受診し、HAM と診断。その頃より、階段に手すりが必要となったが、「ゆっくり進行する病気」なのでリハビリを勧められた。

2011 年 12 月 片手杖歩行となり、主治医に訴えるも「心配しすぎ」と言われた。

2012 年 1 月 両手杖歩行。

2012 年 2 月 当院受診。

初診時現症：OMDS grade 6（両手によるつたい歩きが 10m 以上可）

検査所見：

末梢血：プロウイルス量 39.55%、sIL-2R 497IU/mL (124-466)、抗 AQP 抗体陰性

髄液：細胞数 81/3mm<sup>3</sup>、IgG 19.0 mg/dL、ネオプテリン 94 pmol/mL (< 6.9)、IP-10 5042.8 pg/mL (< 180)

治療内容および経過：図 3 のとおり

以上の 3 症例についてまとめてみると、

(1) HAM の発症は 40 歳代に最も多いが、本研究の急速進行性の 3 症例は 58 歳、71 歳、73 歳といずれも高齢発症であった。

(2) 治療前は髄液中の細胞数、ネオプテリンおよび IP-10 といった HAM の疾患活動性を反映する髄液中の炎症マーカーの値が著しく高値を示した。

(3) 当大学において研究室レベルで測定している HAM 患者の HTLV-1 プロウイルス量が平均 20%であるのに対し、3 症例ともプロウイルス量がその 20%を上回っていた。

(4) 抗 AQP4 抗体は視神経脊髄炎(NMO)で陽性となるが、HAM の急速進行例 3 例において、この抗体陽性者はいなかった。

(4) メチルプレドニゾンによるパルス

療法とその後のプレドニゾン(PSL)の内服療法によって、いずれの症例も疾患活動性を表す髄液マーカーが明らかに低下した。

(5) メチルプレドニゾンによるパルス療法とその後のプレドニゾン(PSL)の内服療法によって、症例 (1) と (3) は著明な改善が得られた。しかしながら、重症度が高い状態まで進行した後に治療開始となった症例 (2) では、ステロイド治療による OMDS の改善は認められなかった。

### D. 考案

本研究から HAM の急速進行例は、高齢発症、プロウイルス量高値、髄液検査にて高い炎症所見という共通の特徴が認められた。高齢発症に関しては、「HAM ねっと」においても同様の所見が確認されており、非急速進行群の平均 42.3 歳であるのに対し、急速進行群は平均 56.6 歳で有意に高かった。

HAM の病態は HTLV-1 に起因する慢性炎症による脊髄組織の破壊と変性によって特徴づけられ、一度破壊された神経組織が再生することはない。症例 (2) のように OMDS の grade 11 まで進行してから治療介入を実施した例では、治療による髄液マーカー低下により、脊髄の炎症は改善したと考えられるが、下肢運動機能の改善は認められなかった。一方、進行のスピードは同程度であっても症例 (3) は発症後半年の OMDS grade 6 の時点で治療介入され、治療により grade 4 まで改善した。したがって、このような急速進行例に対しては、**window of opportunity** が存在すると考えられ、一刻も早い診断と治療の開始が望まれる。この点で、今回の 3 例すべてにおいて当初受診した病院において、「HAM はゆっくり進む」あるいは「治療法はない」と告げられており、一般の神経内科医に HAM に急速進行例が存在すること、またステロ



イドパルス療法などの治療介入を早期に実施すれば症状の改善がみられること等の情報が浸透していない可能性が示唆された。

早期治療の重要性が認められた一方で、治療の限界も認められた。急速進行例のHAM患者に対し、ステロイドパルス療法と後療法を実施しても、3症例とも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、すなわち、脊髄の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ステロイド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

HAMには急速に進行する一群が存在し、高齢発症、プロウイルス量高値、髄液マーカー高値といった共通の特徴を有し、そのような例では早期に診断・治療を開始することによって症状の改善が認められた。HAMがこうした特徴を有することが、一般の神経内科医に浸透していないため、早急な啓蒙活動の必要性が認められた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

該当なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

図1 症例1の治療内容および経過

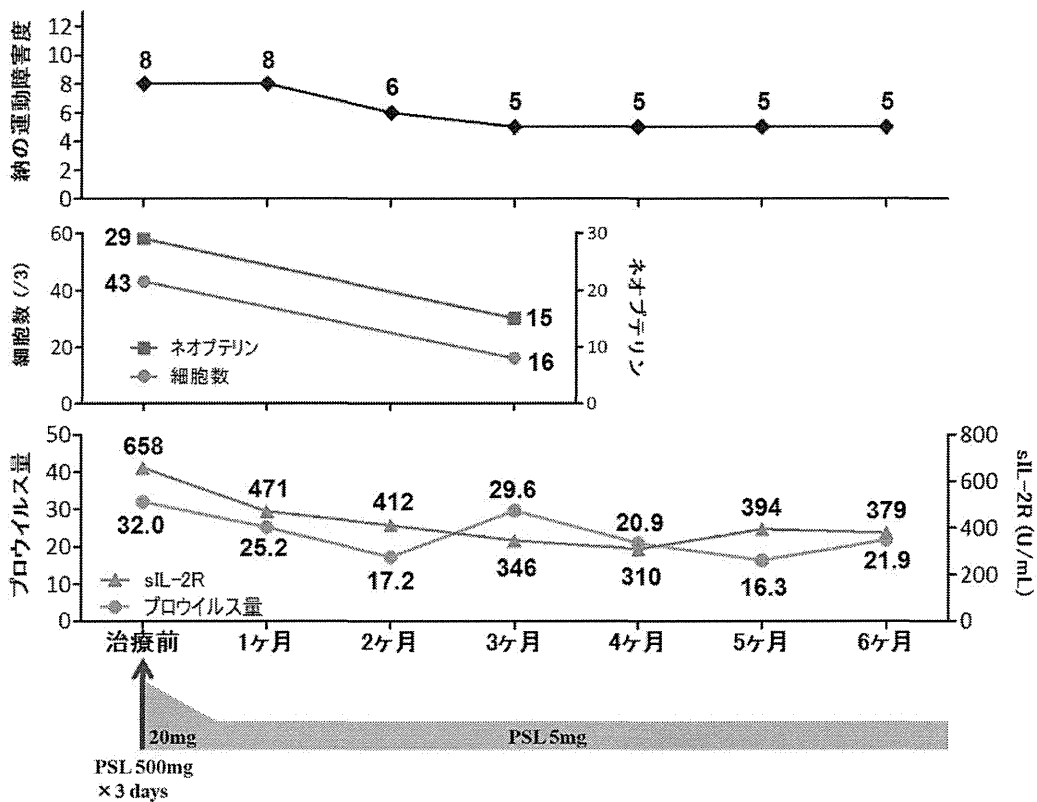


図2 症例2の治療内容および経過

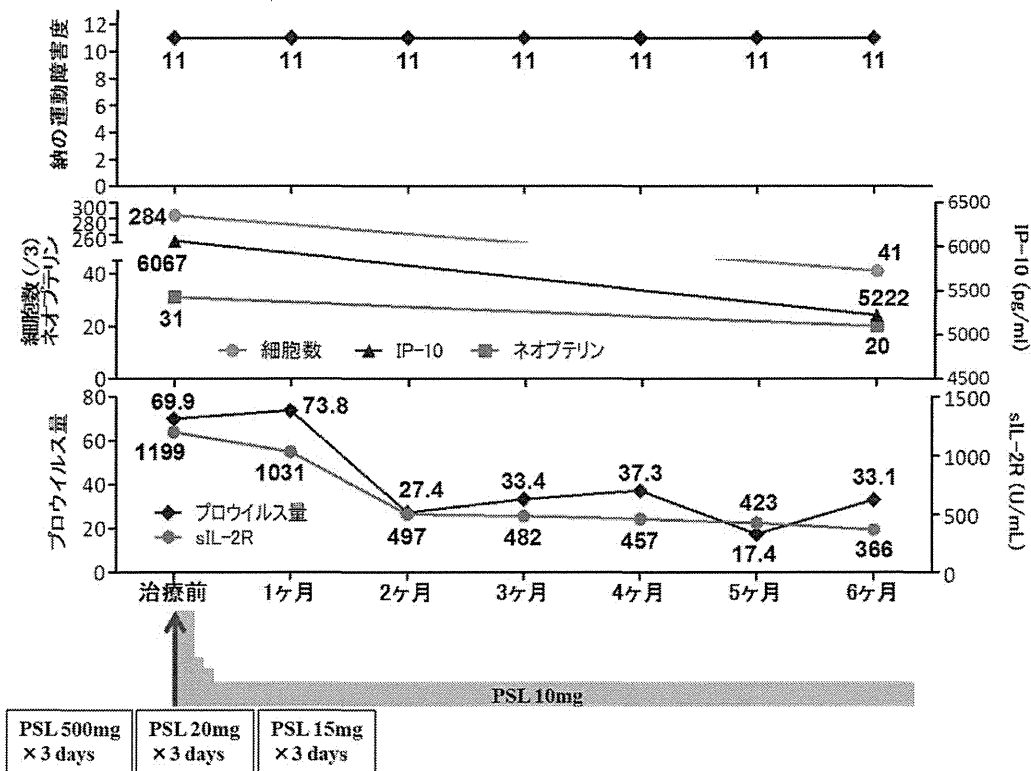
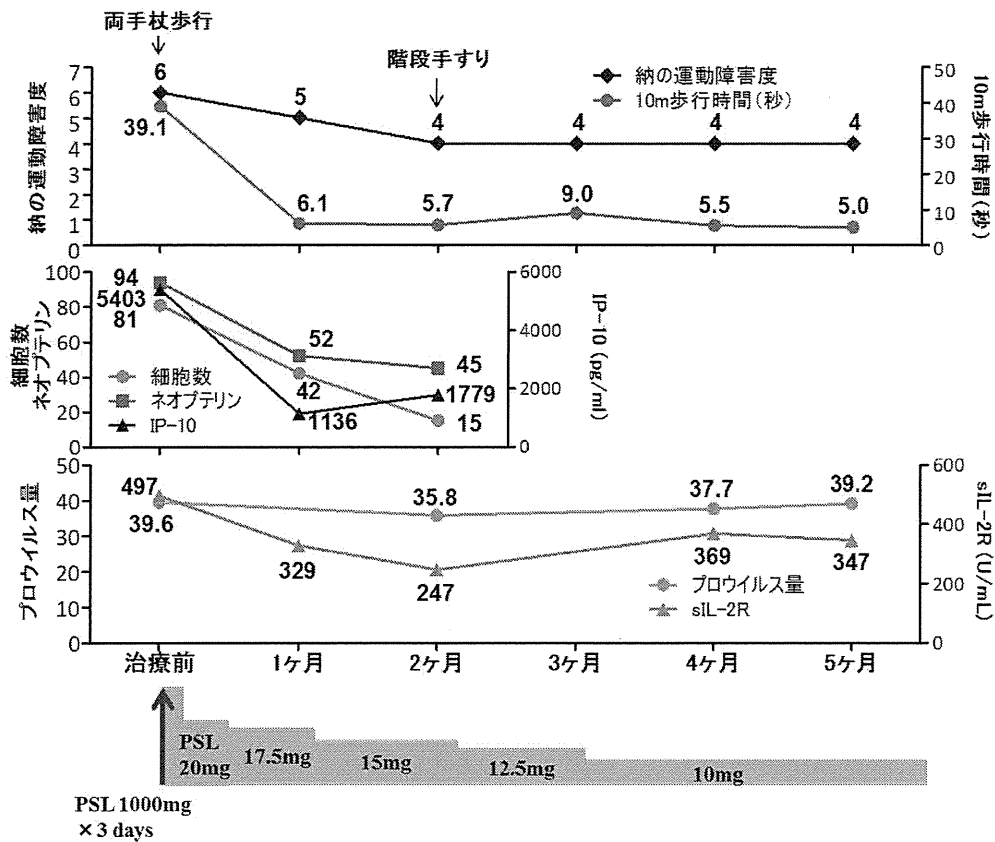


図3 症例3の治療内容および経過



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

京都府立医科大学神経内科における HAM 患者の受診状況-2012 年-

研究分担者 氏名 : 中川 正法  
所属機関 : 京都府立医科大学大学院神経内科学  
職名 : 教授

研究協力者 氏名 : 竹之内 徳博  
所属機関 : 関西医科大学微生物学講座  
役職 : 准教授

**研究要旨:**2011 年 1 月から 2012 年 12 月までに当院を受診した HAM 患者は 37 例(男 18 例、女 19 例)で新規発症者は 8 例(男 1 例、女 7 例)、HTLV-1 キャリアは 2 名(男女各 1 名)であった。2012 年の HAM リハビリ入院は 4 例に行った。急速進行例は男女各 1 名であった。1 例は頸髄 MRI にて異常信号を認めた。2 例ともにメチルプレドニゾロンの点滴投与が有効であった。近畿地区における HAM 患者の増加が指摘されているが、当科でも毎年 4~5 例の新規 HAM 患者を診察している。急性進行例も HAM 患者の 5%程度存在すると推定される。関西地区では HAM 専門外来は当科と関西医大神経内科のみであり、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。「HAM ねっと」登録事業の継続、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たい。

**A. 研究目的**

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、2012 年の当院における HAM 患者の受診状況を検討した。

内に納の運動障害度 (OMDS) が 1 段階以上の悪化を示す HAM を急性進行例とした。

HTLV-1 プロウイルス量 : 関西医科大学微生物学講座にて測定した。

**B. 研究方法**

**【対象】**

受診状況 : 2011 年 1 月から 2012 年 12 月までに当院を受診した HAM 患者および HTLV-1 キャリア。

**【方法】**

HAM の急性進行例 : 発症 2 年以内に両杖歩行レベル以上に悪化、または 3~6 ヶ月以

**C. 倫理面への配慮**

本研究は「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して行っている。HTLV-1 プロウイルス量測定は京都府立医科大学倫理委員会での研究実施の承認を受けて実施し、対象者全員からインフォームドコンセントを得た。

**D. 研究結果**

受診状況 : 2011 年 1 月から 2012 年 12 月

までに当院を受診した HAM 患者は 37 例（男 18 例、女 19 例）で新規発症者は 8 例（男 1 例、女 7 例）、HTLV-1 キャリアは 2 名（男女各 1 名）であった（表 1）。2012 年の HAM リハビリ入院は 4 例に行った。「HAM ねっと」への登録を勧めた。

表 1. 2011 年 1 月～2012 年 12 月末までの HAM 患者受診状況

	HAM 確診例	新規 HAM 例	急速進行例	HTLV-1 キャリア
男性	18	1	1	1
女性	19	7	1	1
合計	37	8	2	2

HAM の急性進行例：急速進行例は男女各 1 名であった。56 歳男性例は発症後 2 年以内に OMDS 4 度に進行し、48 歳女性例は発症後 1 年以内に OMDS 4 度となっていた。1 例は頸髄 MRI にて異常信号を認めた。2 例ともにメチルプレドニゾロンの点滴投与が有効であった（表 2）。

### 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 4～5 名の新規 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、約 1 割は関西南部のある地域の出身者であった。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。

急速進行例の 2 例ともにメチルプレドニゾロンの点滴投与が有効であり、脊髄における何らかの炎症・免疫反応の活動性が高

いことが示唆された。

### E. 結論

当科でも毎年 4～5 例の新規 HAM 患者を診察している。急性進行例も HAM 患者の 5% 程度存在すると推定される。関西地区では HAM 専門外来は当科と関西医大神経内科のみであり、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。「HAM ねっと」登録事業の継続、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. 研究成果の公表

#### 1. 学術雑誌等での発表

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

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*. 2012 ;9:46.

#### 2. 学会等での講演、発表

国際会議

該当なし

国内会議

第 85 回日本整形外科学会学術総会.

教育研修講演 3 6 「日常診療の要点」

中川正法. 「整形外科医が知っておくべき神経内科疾患」

平成 24 年 5 月 19 日（土） 京都

第 17 回日本神経感染症学会総会学術集会.

会長講演

中川正法. 「レトロウイルスと神経疾患」

2012年10月19日 京都

第53回日本神経学会学術集会.

中川正法、池田 巧、奥田求己、武澤信夫、久保俊一. 「HAM患者に対するバクロフェン髄注療法 (ITB療法) の安全性、有用性の検討」

平成24年5月25日 (金) 東京

第53回日本神経学会学術大会. 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」、2012年5月24日 東京

第49回日本リハビリテーション医学会学術集会.

池田 巧、堀井基行、森原 徹、白石裕一、板東秀樹、近藤正樹、武澤信夫、中川正法、久保俊一. 「重度痙縮に対しITB療法が有効であったHAM (HTLV-I associated myelopathy) の2症例」

2012年5月31日 福岡

第5回HTLV-1研究会/シンポジウム.

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」

2012年8月26日 東京

第17回日本神経感染症学会総会学術集会. 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生機序の解明」

2012年10月19日 京都

第30回日本神経治療学会 ランチオンセミナー

中川正法

「痙縮の治療～ITB療法を中心に～」

2012年11月29日 北九州

### 3. その他

専門医、一般医等医療従事者への情報提供

第10回HAM治療研究会.

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」

2012年7月27日 (金) 大阪

### 4. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし

[参考資料]

表2. 急速進行HAM例

症例	性	現在年齢	発症年齢	罹病期間	OMDS	プロウイルス量 (/10 <sup>4</sup> PBMC) (初回)	髄液所見 細胞数(/ $\mu$ l) 蛋白(mg/dl) IgG(mg/dl)	合併症	治療内容
1	男	56	54	2	4	405	74 53 —	皮膚疾患 頸椎症性 脊髄症	mPSL パルス
2	女	48	47	1	4	275	14 56 6.2	皮膚疾患 有棘赤血 球症	mPSL パルス

## 関西地方における HAM 患者の予後因子及び 治療有効性に関する後ろ向き研究

研究分担者 氏名 : 竹之内 徳博  
所属機関 : 関西医科大学  
職名 : 准教授

研究要旨 : HAM の治療薬であるインターフェロンとステロイドは、使用時期や期間、用法用量についての適切なガイドラインが存在しない。そこで本研究では、HAM 患者のインターフェロンやステロイドの使用状況、運動障害度、プロウイルス量について情報収集し、治療方法やその有効性について評価した。インターフェロンもステロイドも一定の効果を認めたものの症例ごとの差が大きく、明確なエビデンスを形成するには不十分であった。症例の蓄積が必須であり、今後は得られた情報を共同研究施設間で共有し共同解析することが必要と思われた。

### A. 研究目的

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は根治的治療法がなく、対症療法が行われている。我が国において、有効性が確認され保険収載されている治療法はインターフェロンであるが、従来よりステロイドも用いられている。しかしながら、ステロイドは一定の有効性が確認されているものの未だ明確なエビデンスはない。また、インターフェロンも含めて、その適切な使用時期や期間、用法用量のガイドラインもない。本研究では、HAM の治療薬であるインターフェロン、ステロイドの有効性について後ろ向きに研究する。後に、得られた情報の一部を共同研究施設からの情報とあわせて共同解析し、ガイドラインなどの策定に資することを目的とする。

### B. 研究方法

2009 年 1 月から 2012 年 12 月に、関西医科大学病院を受診し、血液検査及び神経学的診断により HAM と診断されインターフェロンもしくはステロイドを投与された HAM 患者を対象とした。対象とした患者の診療記録より、投薬状況を確認し、インターフェロン投与例は、300 万単位皮下注、週 3 回、10 週間（計 30 回）を 1 クールとし、1 クールもしくは 2 クールを脱落なく行われた症例を選別した。ステロイド投与例は 1 日 1 回 1000mg 静注、3 日連続が行われた症例を選別し、各々の症例の臨床症状（納の運動障害度）、HTLV-1 プロウイルス量の情報を抽出し、インターフェロン及びステロイドの有効性の評価を行った。

### C. 倫理面への配慮

本研究にて収集する臨床情報はすべて通常診療下で実施されたものである。HTLV-1 プロウイルス量の測定は、関西医科大学医



学倫理委員会のガイドラインに則り、関西医科大学及び診療機関における倫理委員会の承認（関医倫第 0708 号「HTLV-1 関連脊髄症のリスクファクター及び病態解明に関する研究」）を受けた同意説明文書を用いて、被験者の自由意思による同意を文書で得て行われたものである。

後に、他施設との共同解析を行うための情報提供については、いずれも後ろ向きに診療録より抽出し、本研究のために新たに対象者に対し介入を行うことはなく、抽出された情報は、当医療機関において匿名化され、個人が特定できないようにすることから、対象者への個別のインフォームドコンセントを行うことは予定していない。共同解析を行うための研究申請は、現在当大学の倫理審査委員会に申請中である。

#### D. 研究結果

Table 1. 治療内容と納の運動障害度 1 度以上改善の有無

	IFN有効	ステロイド有効
①IFN	43% (3/7)	NA
②ステロイド	NA	50% (1/2)
①&②	40% (2/5)	40% (2/5)

インターフェロンのみの投与例は 7 例、ステロイドのみの投与例は 2 例。両方が投与された症例は 5 例であった (Table 1)。インターフェロン投与例において、経過中に 1 回以上の納の運動障害度 1 度以上の改善があった症例は、12 例中 5 例 (42%) であったが、インターフェロン中止後に症状の再燃を認める症例も多かった (Fig1)。ステロイド投与例においては、7 例中 3 例 (43%) が経過中に 1 回以上の納の運動障

害度 1 度以上の改善があった (Fig2, 3)。

Fig 1. 治療と臨床経過 - 代表例1 -

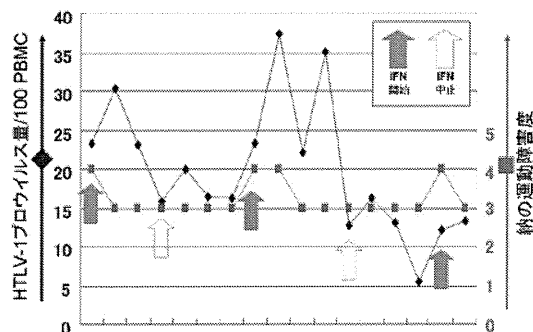


Fig 2. 治療と臨床経過 - 代表例2 -

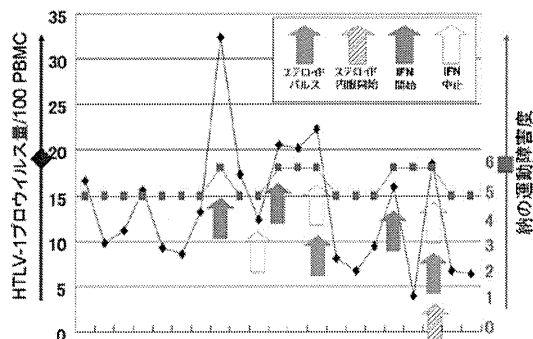
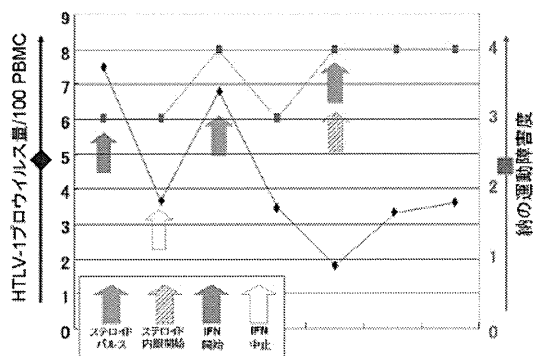


Fig 3. 治療と臨床経過 - 代表例3 -



同一症例において当初インターフェロンが有効でも、再燃後に無効であった症例 (Fig2) や、ステロイドにおいても時期によって有効であったり無効であったりする症例 (Fig3) もあった。

## E. 考案

インターフェロンもステロイドも一部の症例で効果を認めた。有効率はいずれも40%程度であったが (Table 1)、納の運動障害度の改善に絞った評価なので、さらに有効率は高いと予想される。この数値は、従来の報告よりも有効率が高い印象にあるが、元々今回治療を受けた HAM 患者は比較的短期間毎 (2~3ヶ月毎) の継続的な follow を受けていた患者であったため、症状増悪早期を速やかにキャッチ出来ていた可能性が高い。インターフェロンもステロイドも早期治療が効果的であると考えられているため、この結果を反映していると思われる。また、今回の解析では経過中に1回以上の改善があった症例は有効と判断したが、同一症例でも時期によって効果が違うこともあり、判定方法によっては有効率が低下すると考えられる。よって有効率については慎重に検討する必要があると思われる。一方で、今回の臨床症状の改善の指標に用いたのは運動障害度のみであったため、感覚障害や膀胱直腸障害、自覚症状の改善など他のパラメーターを用いた解析も必要と思われた。

今回の後ろ向き研究の大きな問題点としては、治療プロトコルが定型的なものでしか行われておらず、至的な用法用量・投与期間などの評価は行うことが出来なかった点である。これらについては別途前向きの検討が必要となると考えられた。いずれにしても症例の蓄積は必須であるため、今後は多施設間で情報を共有し共同解析する必要性が考えられた。多施設間で共同解析するに当たっては、施設ごとに治療対象となった症例の症状・経過などにばらつきがあることが予想されるので、施設間で情報の均質性が図られる必要があると思われる。

よって、臨床症状以外にも臨床経過や患者背景 (合併症、既往症、家族歴等) を含めた多面的な情報収集を行う予定である。

## F. 結論

今回の検討では症例ごとの差が大きく、明確なエビデンスを形成するには至らなかった。一方でインターフェロンもステロイドも一部の症例では有効であったため、多施設間で症例を蓄積し共同解析を行うことで今後の HAM 治療ガイドライン作成などに役立つことが期待される。

## G. 研究成果の公表

### 1. 学術雑誌等での発表

該当無し

### 2. 学会等での講演、発表

国内会議

1. 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, 5, 24 東京

2. 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, 5, 24 東京

3. 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 1 回 ATL シンポジウム、第 5 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム、2012, 8, 25 東京

4. 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/シンポジウム、2012, 8, 26 東京
5. 斉藤祐美、高田礼子、菊池誠志、藤原一男、中川正法、竹之内徳博、永井将弘、吉良潤一、中村龍文、高嶋博、斉藤峰輝、渡嘉敷崇、法化凶陽一、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/シンポジウム、2012, 8, 26 東京
6. 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生機序の解明：第 17 回日本神経感染症学会総会、2012, 10, 20 京都
7. 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, 11, 14 大阪
8. Teruaki Sato, Kenta Tezuka, Jun-ichi Fujisawa, Masanao Miwa, Norihiro Takenouchi: Usefulness of Measurement of TSLC1 mRNA expression as a Biomarker for HTLV-1-associated Myelopathy.: HAM のバイオマーカーとしての TSLC1 mRNA 発現測定の有用性の検討：佐藤輝明、手塚健太、藤澤順一、三輪正直、竹之内徳博：第 35 回日本分子生物学会年会、2012, 12, 12 福岡
3. その他、知的財産権の出願・登録状況 該当無し

## HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) に対するステロイドパルス療法の効果

研究分担者 氏名 : 永井将弘  
所属機関 : 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター  
職名 : 准教授

研究協力者 氏名 : 野元正弘  
所属機関 : 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科  
役職 : 教授

### 研究要旨 :

HAM 患者 6 例に対しステロイドパルス療法を施行した。ステロイドパルス療法により全ての症例で運動障害、膀胱直腸障害、感覚障害のいずれか一つ以上において臨床症状の改善を認めた。また、髄液中ネオプテリン値も全ての症例で低下し、平均髄液中ネオプテリン量は 137pmol/ml から 49pmol/ml と統計学的有意差をもって減少した。

### A. 研究目的

HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) の発症機序として HTLV-I に対する脊髄（主に胸髄）内での免疫反応が神経細胞を傷害することにより発病すると考えられている。治療としてステロイド、インターフェロン $\alpha$ 、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。当科では以前より髄液中ネオプテリンを測定しており、HAM 診断のための補助検査として用いている。髄液中ネオプテリンの治療評価のためのバイオマーカーとしての有用性を評価するため、今回、HAM 患者に対してステロイドパルス療法を施行し、

治療前後の臨床症状の変化、髄液中ネオプテリンの変化を検討した。

### B. 研究方法

当科にて診断した新規 HAM 患者 6 例に対しステロイドパルス療法（コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 1g/日を 3 日間点滴静注）を施行した。全ての症例は臨床的に典型的 HAM の神経症状を呈し、髄液中 HTLV-I 抗体価は 256 倍 (PA 法) 以上であった。また、ステロイドパルス療法を受けるまで他の免疫作用薬服用の既往はなかった。治療前後における臨床症状の変化を Osame Motor Disability Score (ODMS) ODMS と Urinary Disturbance Score (UDS) を用いて評価した。また、髄液中ネオプテリン、髄液一般検査の変化を検討した。ネオプテリン量は HPLC と蛍光検出器を用いて測定