

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 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。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/確實程度を継続した。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。

4. 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、病悩期間は2年~50年、納の運動障害grade3~8)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。grade3 \rightarrow 2、grade8 \rightarrow 6、grade6 \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。

5. HAM の髄液ケモカイン解析のまとめ

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。

6. HAM の神経生理学的解析

HAM における中枢運動伝動時間 (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 と関連していた。したがって、全角細胞まで HAM の病理学的変化が波及していると考えられた。

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

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。

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。

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。

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

なし

国内会議

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

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

関東地方における HAM 患者の実態と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：

関東地方は HTLV-1 のノンエンデミックエリアと見なされているが、ここ 20 年間に関東地方の HTLV-1 キャリアが約 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。しかし一方で、HAM は稀な神経疾患であるため、その臨床的特徴、治療内容とその効果などについて、あまり情報がないのが現状である。そこで、①当科 HAM 専門外来受診の患者の実態、治療内容とその効果（平成 23 年度）および②急速進行例について（平成 24 年度）、それぞれ後ろ向きの解析を実施した。その結果、①2007 年～2012 年に受診した HAM 患者は 93 例（うち女性 73 例）、HTLV-1 キャリアは 78 例（うち女性 57 例）であった。治療はステロイドパルスが 5 例、経口ステロイド治療（平均 5.26 mg/日）が 56 例実施されていた。この経口ステロイド治療は、多くの症例で臨床的な効果が得られ、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誘導したが、多くの症例で髄液ネオプテリン値の正常化までは達成出来ていないことが判明した。② 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。以上のことから、HAM の経口ステロイド治療の有効性とその限界、および HAM の急速進行例の存在と早期治療の必要性が判明し、こうした点について、早急に啓蒙活動を行っていく必要性が認められた。

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 は非常に稀な疾患であるため、その臨床的特徴、治療内容とその効果などについて、あまり情報がないのが現状である。こうした状況のため、医療従事者における認知度も低く、診断まで時間がかかるケースが多い

だけでなく、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。また HAM の経過は一般的に緩徐進行性と言われているが、比較的急速に進行する一群（急速進行例）が存在することも知られていない。

そこで、われわれは①当科 HAM 専門外来受診の患者の実態、治療内容とその効果（平成 23 年度）および②急速進行例について（平成 24 年度）、それぞれ後ろ向きの調査を実施し、HAM の臨床的特徴、治療内容とその効果などについて明らかにし HAM の診療レベル向上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、倫理委員会によって承認された同意書を取得の上、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 EIA 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、経口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。

(3) 上記観察期間中の受診時において急速な進行が認められた 3 例の HAM 患者について、特に詳細な臨床情報の収集を行った。いずれも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納の運動障害重症度（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

(1) 2007 年 4 月から 2012 年 3 月までに当科 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。

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 1）および血清可溶性 IL-2 受容体レベル（図 2）が有意に高値を示していた。

（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。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 3、図 4）。

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 5）。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 6）。

（3）HAM の発症は 40 歳代に最も多いが、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。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。また、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。メチルプレドニゾロンによるパルス療法とその後のプレドニゾロン(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が、3 症例のうち、1 症例は治療介入が遅く、OMDS の改善は認められなかった。

D. 考察

（1）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、女性の比率が高かった。これは、当科において妊婦健診で陽性と判明したケースの紹介事例が多いことも影響している可能性が考えられる。

(2) 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 (IFN- 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。ただし、IFN- α 注射療法は長期にわたる有効性、週 2~3 回の注射を必要とする点や費用、副作用などの問題がある。本研究においても IFN- α 療法の半数は無効であり、副作用による中止例も多かった。その点、経口ステロイド治療も長期的な副作用の発現は問題としてあるが、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少量の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なかった。この点は、急速進行例に対して実施したステロイド治療 (ステロイドパルス療法と後療法) においても認められ、急速進行例の 3 例とも髄液細胞数および髄液ネオプテリンは有意に低下したものの正常化するには至らなかった。したがって、現在考え得る適切な治療を実施しても脊髄の炎症が持続

している例が多いと予想され、HAM の進行を完全に止めるためにはまだ不十分な治療法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。

本研究では、ステロイド治療における HTLV-1 プロウイルス量の変化についても調査した。これまで、免疫抑制の程度が異なるが、生体肝移植後にタクロリムスなどを使用していたキャリアから ATL を発症した症例が報告されており、過度の免疫抑制は HTLV-1 感染細胞のコントロールを破綻させ増加させる可能性があり、十分に注意する必要がある。しかし今回、調査した結果から通常のステロイド治療でウイルス量が増加することはないということが判明した。

(3) 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。この高い炎症状態はステロイドパルス療法と後療法により改善を認めたが、下肢運動機能の改善に至る症例は早期に介入した場合のみであった。したがって、脊髄組織の変性をきたす前に治療介入すべきであることが示唆された。また、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現状が認められた。

E. 結論

HAMのステロイド治療の有効性とその限界、およびHAMの急速進行例の存在と早期治療の必要性が判明し、こうした点について、早急に啓蒙活動を行っていく必要性が認められた。また、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、HAMの診療レベルの向上や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. 研究成果の公表

1. 学術雑誌等での発表

該当なし

2. 学会等での講演、発表

該当なし

3. その他

該当なし

4. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当なし

図1 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

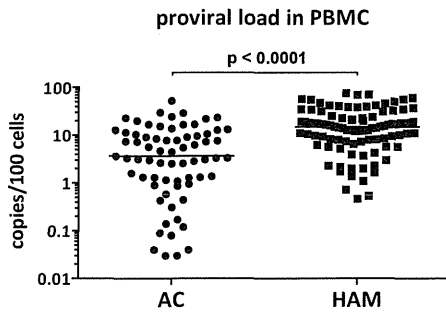


図2 HAM患者およびキャリアにおける血清可溶性IL-2受容体濃度の比較

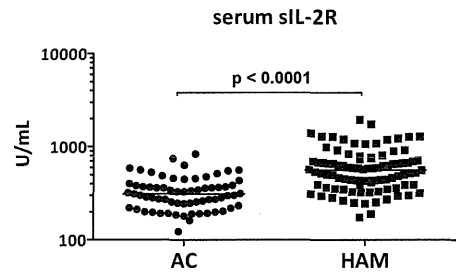


図3 ステロイド内服治療前と3か月後のプロウイルス量の比較 (n=27)

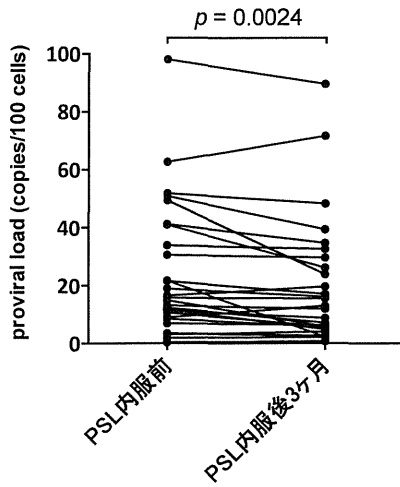


図4 ステロイド内服治療前と24か月後のプロウイルス量の比較 (n=26)

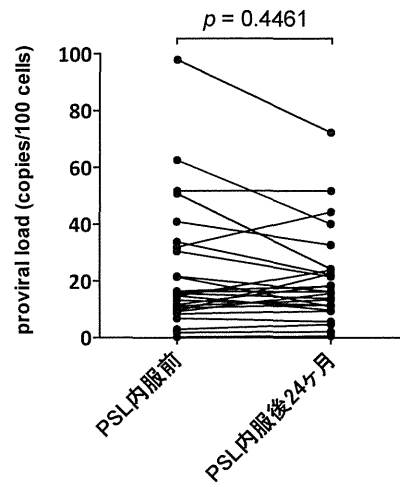


図5 ステロイド内服治療前後における髄液細胞数の比較 (n=20)

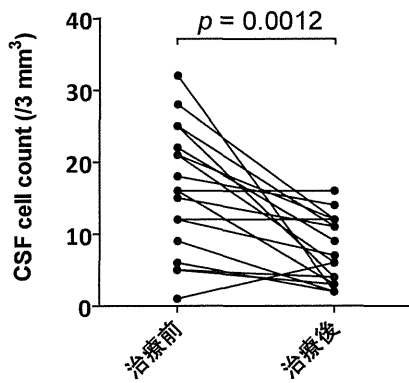
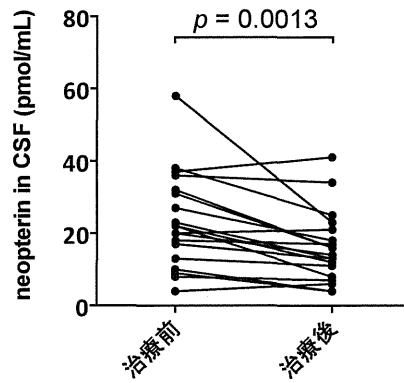


図6 ステロイド内服治療前後における髄液ネオプテリン値の比較 (n=20)



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 23～24 度 総合研究報告書

京都府立医科大学神経内科における HAM 患者の受診状況-2011～12 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：2002 年 10 月から 2012 年 12 月までに当科を受診した HAM 患者は、71 例（男性 23 例，女性 48 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 57 ± 11 歳，平均発症年齢 40 ± 16 歳，血中 HTLV-1 プロウイルス量平均 956 ± 899 コピー/ 10^4 PBMC，納の運動障害度は 5.0 ± 2.7 であった。HAM 患者 71 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，約 1 割は関西南部のある特定地域の出身者であった。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。最近の疫学調査で近畿地区における 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ていきたい。

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，2002 年 10 月から 2012 年 12 月の当院における 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 12 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。

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 ヶ月以内に 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。

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

2002年10月から2012年12月までに当科を受診したHAM患者は、71例（男性23例、女性48例）であった。HAM疑い例は3例（男性2例、女性1例）、HTLV-1キャリア19例であった。HAM患者の平均現在年齢 57 ± 11 歳、平均発症年齢 40 ± 16 歳、血中HTLV-1プロウイルス量平均 956 ± 899 コピー/ 10^4 PBMC、納の運動障害度は 5.0 ± 2.7 であった。HAM患者71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、約1割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/ 10^4 PBMC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 266 コピー/ 10^4 PBMCであった。

2012年のHAM患者の受診状況を表1に示す。2012年1月から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）。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。

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OMDS4度に進行し、48歳女性例は発症後1年以内にOMDS4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）。

表1. 2012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

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。

E. 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。

F. 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

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

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

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

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

2. 学会等での講演, 発表

国際会議

該当なし

国内会議

日本神経学会学術大会

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. 2011 年 5 月 18 日 名古屋

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

第 16 回神経感染症学会学術集会

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. 2011 年 11 月 4 日 東京

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 ランチョンセ

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 ⁴ PBMC) (初回)	髄液所見 細胞数(/ μ 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 患者データベースの構築と 治療プロトコル創出の試み

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： HTLV-1 は南西日本が高侵淫地域であったが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なっている。故に、同地方での多数の HAM 患者の存在が示唆されるため、関西地方での HAM 患者の集約を図り、実態の把握を行い、臨床・検査所見データベースの構築を行なった。HAM においては、標準的な治療プロトコルが未だ存在しないため、構築されたデータベースを元に後ろ向き研究を行うことで、現在治療に用いられているインターフェロンとステロイドの有効性の評価を行った。今後は多施設間での情報の共有を行い、症例を蓄積し解析することで、治療ガイドラインの作成に資する予定である。

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であったため、ATL 患者や HAM 患者の報告も同地域に偏在していた。しかしながら、近年行わ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 の認知度が低いと、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行った。

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、その使用時期・期間や用法・容量は医療機関ごとにまちまちで、最適化されていない。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、HAM の治療薬であるインターフェロンとステロイドの有効性や投薬時期の指標となるバイオマーカー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

関西医科大学神経内科に2009年1月から2012年12月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, CCR4, TSLC1）の解析に用いた。

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経時的なデータベースを構築した。後に、構築されたデータベースを基に、治療対象となった患者の診療記録より、投薬状況、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、後ろ向きに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

ATL合併例3名を含む73名のHAM患者と20名の無徴候性HTLV-1感染者（Healthy Carrier）が集約された。HAM患者の内、年1回以上且つtotal 3回以上の神経学的検査及びHTLV-1プロウイルス量の経時的なfollowをおこなった患者は26名であった（Table 1）。その内、インターフェロン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は12例で、ステロイド1日1回1000mg静注、3日連続が行われた症例は7例であった（Table 2）。

Table 1. 年齢、性別、合併症

	HAM	Healthy Carrier
初診時の年齢	60.3±10.1	55.4±13.5
男性：女性	29：44	5：15

<主要な合併症の発現頻度>

	HAM	Healthy Carrier
ぶどう膜炎	11.0% (8/73)	15.0% (3/20)
筋炎	8.2% (6/73)	10.0% (2/20)
シェーグレン症候群	6.8% (5/73)	0
ATL (くすぶり型)	4.1% (3/73)	0

*HAB、関節炎については評価未施行

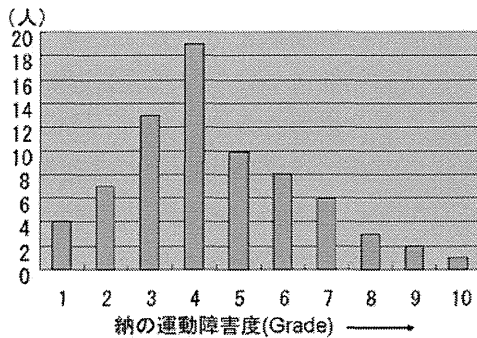
合併症の種類・頻度や年齢・性別などは九州地方などにおける従来の報告と比べて著変は無かった（Table 1）。

Table 2. 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)

運動障害度については、従来の報告と比べて歩行可能な症例が多く、全体的に軽い印象にあった (Fig 1)。これは当医療機関へ、患者が関西全域から来院しており、遠距離の移動を要する結果として、歩行可能な患者にバイアスがかかっている可能性が考えられた。

Fig1. 初診時の運動障害度



HAM 患者でのプロウイルス量は 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) も有意に高く従来の報告と著変はなかった。これらの結果からは、関西地方における HAM 患者集団の特徴は南西日本と変わりがないことが予想される。

Fig 2. HTLV-1 provirus量の比較

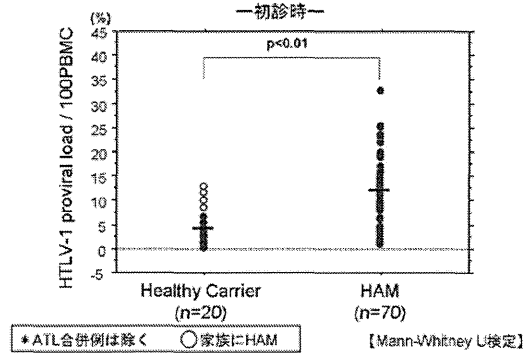


Fig 3. 血清sIL-2R発現量の比較

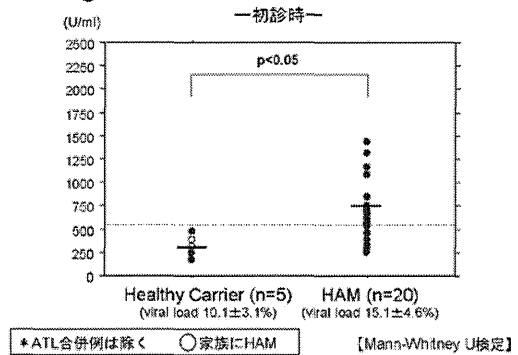
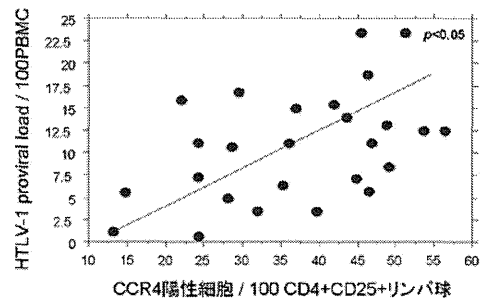


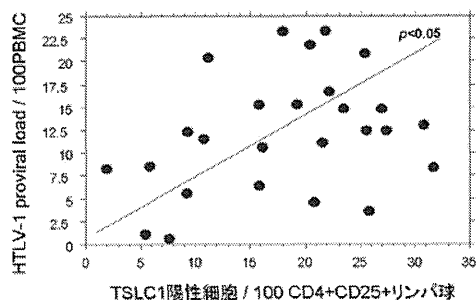
Fig 4. CD4+CD25+リンパ球でのCCR4の発現とプロウイルス量との比較



HTLV-1 感染細胞における TSLC1 の高発現は ATL の疾患重症度・進行度との関連が報告されており、Healthy Carrier においてもプロウイルス量との相関が報告されている。故に、HAM 患者での解析を進めている所であるが、HAM 患者でもプロウイルス量と感染細胞数との相関が示唆され (Fig 5)、

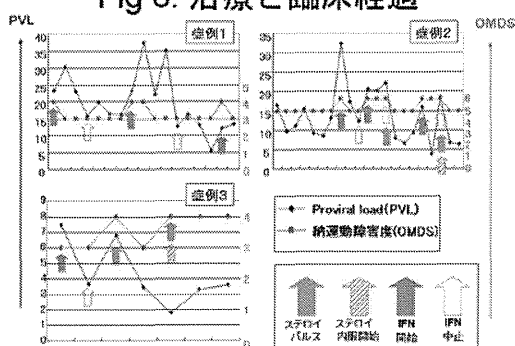
今後はこの分子のバイオマーカーとしての評価をする必要があると思われた。

Fig 5. CD4+CD25+リンパ球でのTSLC1の発現とプロウイルス量との比較



長期的なプロウイルス量の follow が行われた 26 名の HAM 患者では、患者毎にプロウイルス量は比較的安定していた (data not shown)。インターフェロン投与例において、納の運動障害度が 1 度以上改善された症例は、12 例中 5 例であり、ステロイド投与例においては、納の運動障害度が 1 度以上改善された症例は、7 例中 3 例であった (Table 2 and Fig 6)。しかしながら、いずれの薬剤も、薬剤の中止後に症状の再燃を認める症例があった。また、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もあった (Fig 6)。

Fig 6. 治療と臨床経過



E. 考案

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。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関連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。その候補として TSLC1 が考えられたので、今後はこの分子の解析を追加していく予定である。

後ろ向き研究において、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 (Table 2 and Fig 6)。しかしながら、同一症例でも時期によって効果が違うこともあり、有効性については慎重に検討する必要があると思われた。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

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。今後は共同研究機関との情報共有を図り、共同解析することで、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バイオマーカーの探索やステロイドやインターフェロンの有効性を検証し、有用な治療ガイドラインの作成を行う予定である。

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

国際会議

1. Jun-ichi Fujisawa, Kenta Teduka, Runze Xun, Mami Tei, Norihiro Takenouchi, Masakazu Tanaka: 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. Kenta Teduka, Runze Xun, Mami Tei, Takaharu Ueno, Masakazu Tanaka, Norihiro Takenouchi, Jun-ichi Fujisawa: 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. Ryuji Kubota, Takenouchi Norihiro, Matsuzaki Toshio, Takashima Hiroshi, Shuji Izumo: 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. Takaharu Ueno, Kenta Teduka, Runze Xun, Mami Tei, Masakazu Tanaka, Norihiro Takenouchi, Jun-ichi Fujisawa : 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, Sapporo

5. Kenta Teduka, Runze Xun, Mami Tei, Takaharu Ueno, Masakazu Tanaka, Norihiro Takenouchi, Jun-ichi Fujisawa: 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, Sapporo

国内会議

6. 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