

国の対応、特定疾患に関する情報についてなど「新しい情報」、「研究の進捗状況」といった情報を挙げる声が多く(図 8, 9)、疾患の研究が進んでいることや、患者登録をすることで、自分が研究の推進に貢献しているということを実感したいというニーズの高さがうかがえた。

これらの意見を踏まえて、研究の進捗状況や治験の情報など読者が「研究が進んでいる、研究に貢献できている」という希望と実感を持てる内容を多く盛り込むよう意識して、本調査の後に HAM ネット通信 vol.3, 4 を発行した(添付資料 9, 10)。また居住していない地域の地方紙に掲載された HAM に関連する記事も読みたいとの意見もあったため、「HAM ネット通信」にて記事を紹介するような体制を整えた。

その他で多く寄せられた意見は、「インターネットはしていないので、インターネットが閲覧できない者でも公平に情報を開示してほしい」というものであった。これは、我々が思っている以上に登録患者にとって HAM ネット通信が重要な位置づけであることがわかった。ウェブサイト「HAM ネット」は HAM ネットに登録していない不特定多数の人が閲覧できるサイトでもあるので、今後は電話での聞き取り調査結果やアンケートの結果など、HAM ネットの登録患者から得た重要な情報は、HAM ネット登録患者にのみ「HAM ネット通信」で報告することとした。

⑤ウェブサイト「HAM ネット」について

前項で、インターネットはできないという意見が多く寄せられたが、実際、ウェブサイト「HAM ネット」を閲覧していると回答した者を見ると、わずか34%にとどまり、少なくとも6割の登録患者は「HAM ネット」にアクセスできないか、アクセスしていない状況になることが明らかとなった(図 10)。この理由として、HAM の平均発症年齢は 40 歳代であり、実際図 1 に示すように本調査回答者も平均 63 歳と中高齢者が占め

ていることから、情報端末に不慣れであるか、インターネット接続環境下でないことが考えられる。この状況を考えると、「HAM ネット」の場合は IT 化が進む今日といえどもウェブサイト以外の手段「HAM ネット通信」による情報提供体制が重要であるといえる。当然、このような情報提供体制のニーズは疾患ごとの病態や患者の特性によってそれぞれに異なり、たとえば先天性代謝異常症の場合には、患者本人ではなく健常な両親が中心となり情報を入手することが予想されるため、逆にインターネットを活用するシステムの方が効果的に機能することが考えられるが、HAM ネットについてはその限りではない。

今後「HAM ネット通信」による情報提供体制を主軸とする場合、これまでウェブサイトで通知してきた講演会開催情報などのお知らせが「HAM ネット通信」を通じてではタイムリーに通知できないという問題がある。そのため今後は、講演会が開催される場所の近隣の登録患者には郵送で通知し、特に重要と思われたものには遠方となっても全国の登録患者に郵送で通知することとした。これらの郵送作業にも(1)でのデータシステム構築が、作業効率化の一助になると期待される。

少なくとも現時点での「HAM ネット」はウェブサイトの需要は少ないことから、当面は上記のような方法で運営することで、インターネットの閲覧の可否にかかわらず同じ情報を提供できるようにし、将来的にウェブサイトの要望が増えた段階で、HAM ネット登録患者専用ページなどの開設を検討することが望ましいと考えられる。

また今後取り上げてほしい記事については(図 12)、「HAM ネット通信」で取り上げてほしい記事(図 9)と一致していた。さらにウェブサイト「HAM ネット」の意見・要望については「髄液検査、血液検査の結果、数値や HAM に関する必要な内容の説明を詳しく知りたい」などの回答があった。これについては、「HAM ネット

と通信」にて解説していくこととした。またここでも「インターネットができない人や、したくても体の状態で不可能な人など様々な患者がいることを片隅にとめてほしい」などの回答があったことから、重ねて「HAM ネット通信」による情報提供の重要性があることが示された。

⑥「HAM ネット」全体について

HAM ネット全体を通して、「HAM ネット」に登録したことに「とても満足している」「満足している」との回答者が 63%を占め、「不満である」「とても不満である」の回答者はいなかったことから、本調査実施時点では「HAM ネット」が比較的好意的にとらえられていることがわかる。しかしながら、本調査は HAM ネット開設から約 1 年という時期に実施したため、これは開設時の「HAM ネット」に対する期待値を反映している数値ともいえる可能性がある。したがって、今後この満足度を維持するためには、開設時の状態を維持するだけでは不十分であり、不満であるという意見を真摯に受け止め、より多くの登録患者が満足できるような改善をしていく必要があるといえる。

少なくとも、本調査実施以降はより内容を充実させた「HAM ネット通信」を 2 号発行し(添付資料 9, 10)、またウェブサイト「HAM ネット」への講演会開催情報、報告等のタイムリーな掲載ならびに郵送による通知を実施してきた。今後は定期的な調査により、満足度とニーズを継続的に検討することで、我々の改善努力が登録患者の満足度を向上させているかを明らかにすることができ、より登録患者の意識に沿った患者レジストリ「HAM ネット」を運営することができるかと期待される。

さらに、研究の推進に役立っていると「とても実感している」「実感している」と回答した者は 35%にとどまっていた。このことは、登録患者から提供された情報がいかに重要であることを繰り返し伝えていく必要があることを意味しており、今後「HAM ネット通信」を媒体として意識的に

伝達していくこととした。

以上をまとめると、「HAM ネット」登録時には図 5 の HAM ネット登録動機に示した内容の期待があったといえる。これに対し、実際に期待に沿うことができた内容、すなわち登録患者が望み、かつ提供できた情報は、図 8 の良かった記事に現れ、逆に期待に沿うことができなかった内容、すなわち登録患者が望んでいるにもかかわらず提供できなかった情報は、図 9 の今後取り上げてほしい記事に現れていると考えられる。これらの結果をもとに、登録患者の期待とそれを実際に実施できたか否かを図 14 に示すような二元的分類を行い評価した。図 14 における①の領域、即ち患者の期待は高いが実施できていない事項が、今後の課題として優先順位の高いものと考えられる。

「HAM ネット」の場合、ここに該当するのは治験の情報であった。本調査実施時には治験が行われていなかったため、患者のニーズに応えられないのもやむを得ないことではあったが、その後、治験が開始されたため、経過の報告などを詳細に通知していくことにより、今後は患者の最も関心の高い情報を提供できるものと思われる。一方、潜在的なニーズ、つまり実施者側の期待値は低いですが患者の満足度は高かった項目④として、電話での聞き取り調査や、患者の日常の病状管理に役立つよう作成した「HAM 手帳」、難病対策・特定疾患の情報があげられた。

今後は③④に振り分けられるような事柄をできる限りなくすよう、登録患者のニーズを正確に把握しながら、それを満たす HAM ネットづくりに努めることが肝要である。

E. 結論

「HAM ネット」は、当初は治験や疫学解析の症例集積性を高めるために構築されたシステムであり、研究者にとっては研究の推進に役立つツールである。しかしながら、登録患者に

としては恩恵を十分に受けているとは実感しにくいことが本研究により明らかとなった。未だ有効な治療薬がないことや、将来への不安に苦しむ患者に適切な情報を提供していかなければ、電話聞き取り調査に協力しようという意欲は失われていくことが容易に予想される。「HAM ネット」を有効なツールとして長期的に運用していくためには、より多くの患者に「登録したい」「今後も協力していきたい」という気持ちを持続・向上していけるシステムを目指すことが必要不可欠であるといえる。

今後は HAM ネットのデータシステム構築により、登録患者へのフィードバックシステムを確立し、個人のニーズに沿った情報提供を目指すことで、「HAM ネット」登録患者に対する差別化を図ることを試みる。このような登録患者の継続した協力を得るための取り組みをすることで、調査期間 10 年というこれまでに例のない大規模な調査が可能となり、HAM 研究の推進に大いに貢献するものと強く期待できる。

F. 研究発表

論文発表

なし

学会発表

1. 山野嘉久、橋本充代、佐藤知雄、新谷奈津美、八木下尚子、高田礼子. HAM 患者登録システム(HAM ネット)の構築および登録患者の調査概要報告. 第 54 回日本神経学会学術大会, 2013 年 5 月 29 日～6 月 1 日, 東京都(千代田区)[東京国際フォーラム].
2. Coler-Reilly A., Hashimoto M., Yagishita N., Sato T., Ando H., Yamauchi J., Araya N., Kimura M., Yamano Y., Takata A. Nation-wide epidemiological study in Japan on HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis

using HAM-net, a novel patient registration system.

The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.

3. Coler-Reilly A.L.G., Hashimoto M., Yagishita N., Sato T., Ando H., Yamauchi J., Araya N., Kimura M., Yamano Y., and Takata A.

The “HAM-net” HAM/TSP Patient Registration System and its Applications: A Sampling of Epidemiological Findings in Japan.

第 6 回 HTLV-1 研究会・シンポジウム, 2013 年 8 月 23 日・24 日・25 日, 東京都(港区)[東京大学医科学研究所講堂]

4. 山野嘉久, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 橋本充代, 木村美也子, 高田礼子.

HAM 患者登録システム(HAM ネット)の構築による疫学調査と満足度調査の概要報告

第 34 回日本臨床薬理学会学術総会, 2013 年 12 月 4～6 日(6 日), 東京都(千代田区)[東京国際フォーラム]

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当なし

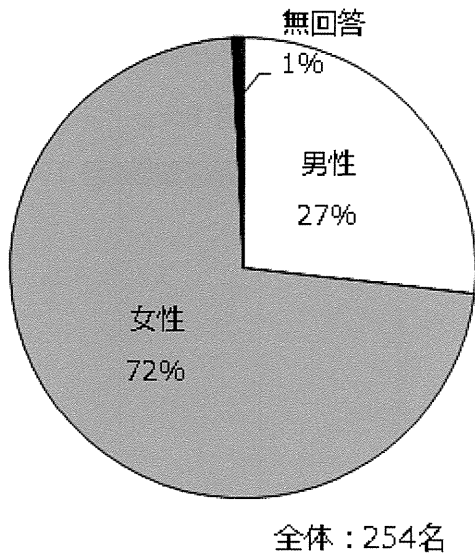


図1. 回答者の男女比

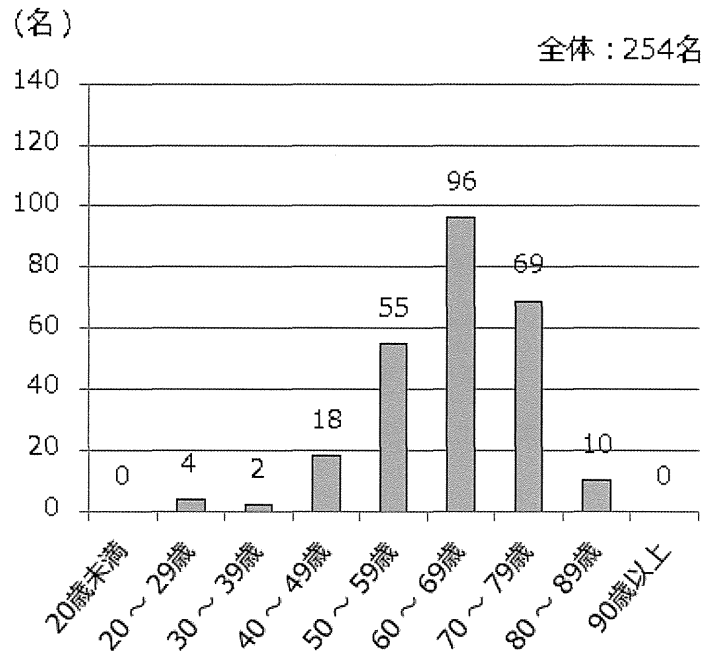


図2. 回答者の年齢層

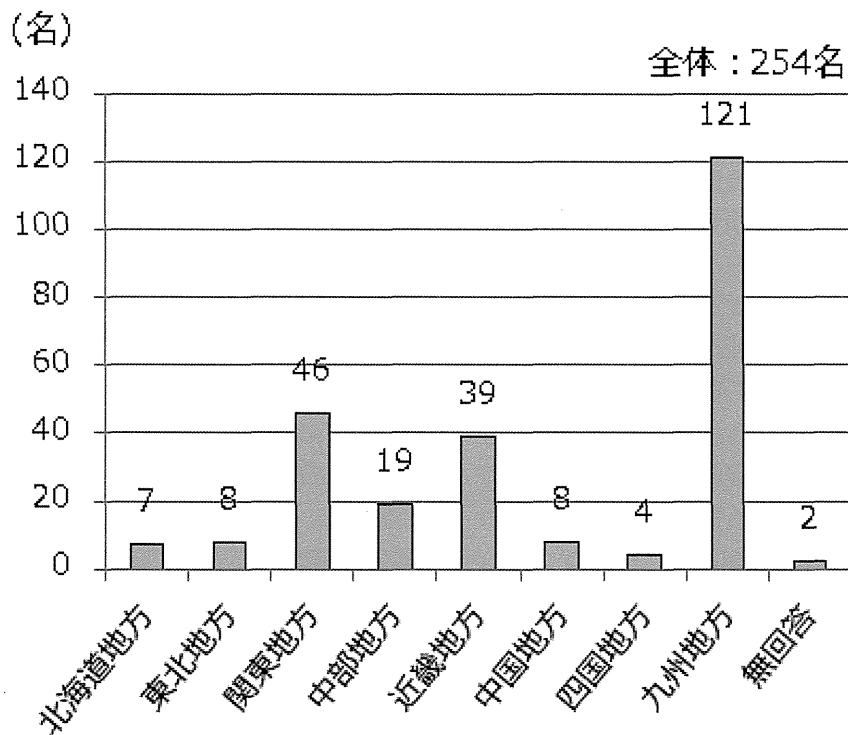


図3. 回答者の居住地

全体：254名
(うち複数回答 16名)

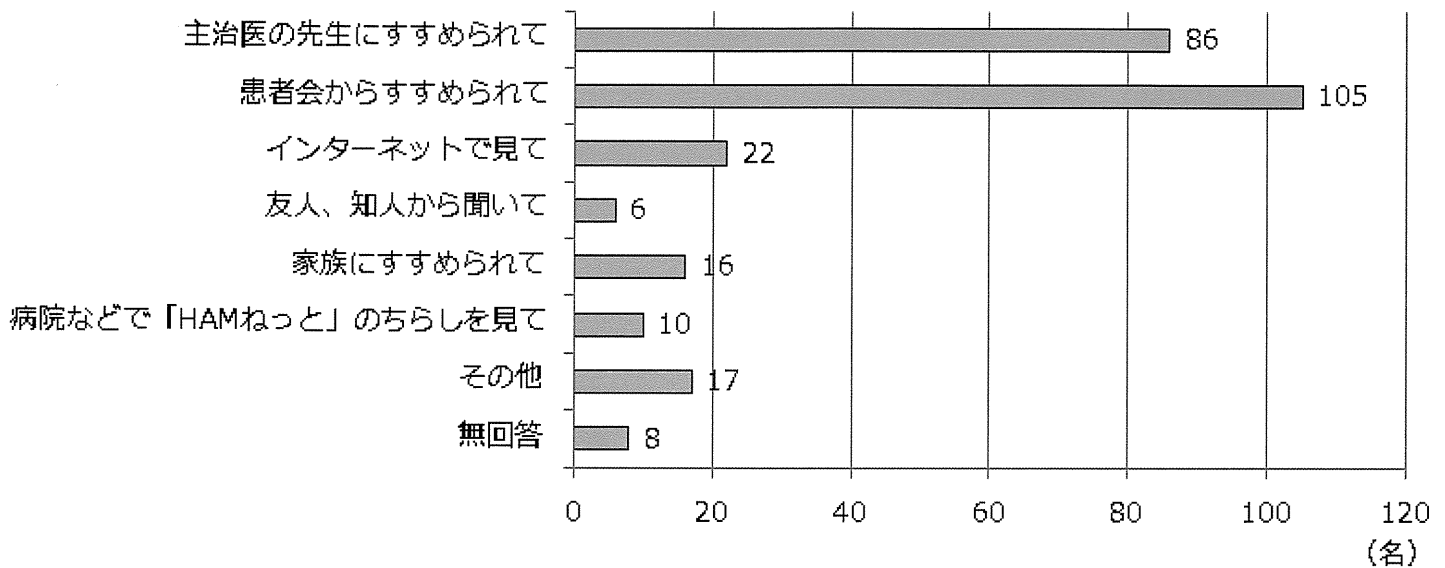


図4. HAMねっとに登録したきっかけ

全体 (有効回答) : 245名

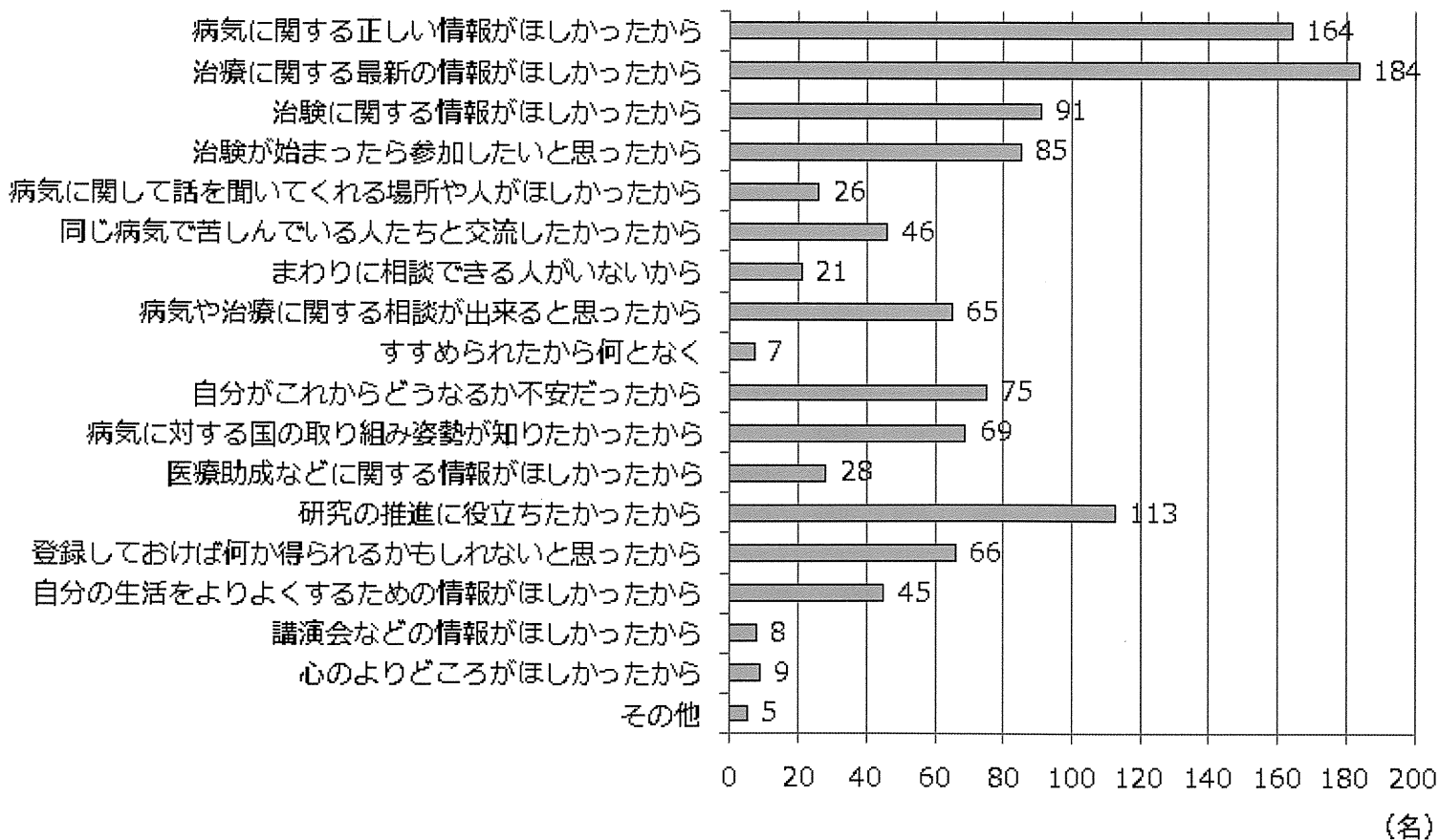


図5. HAMねっとの登録動機

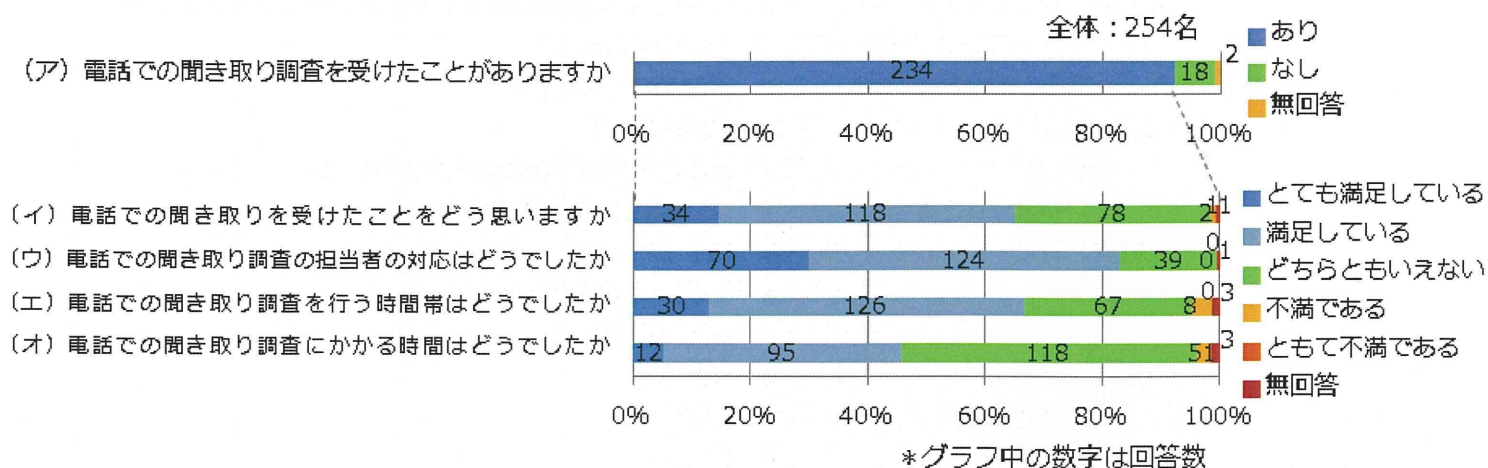


図6. 電話での聞き取り調査について

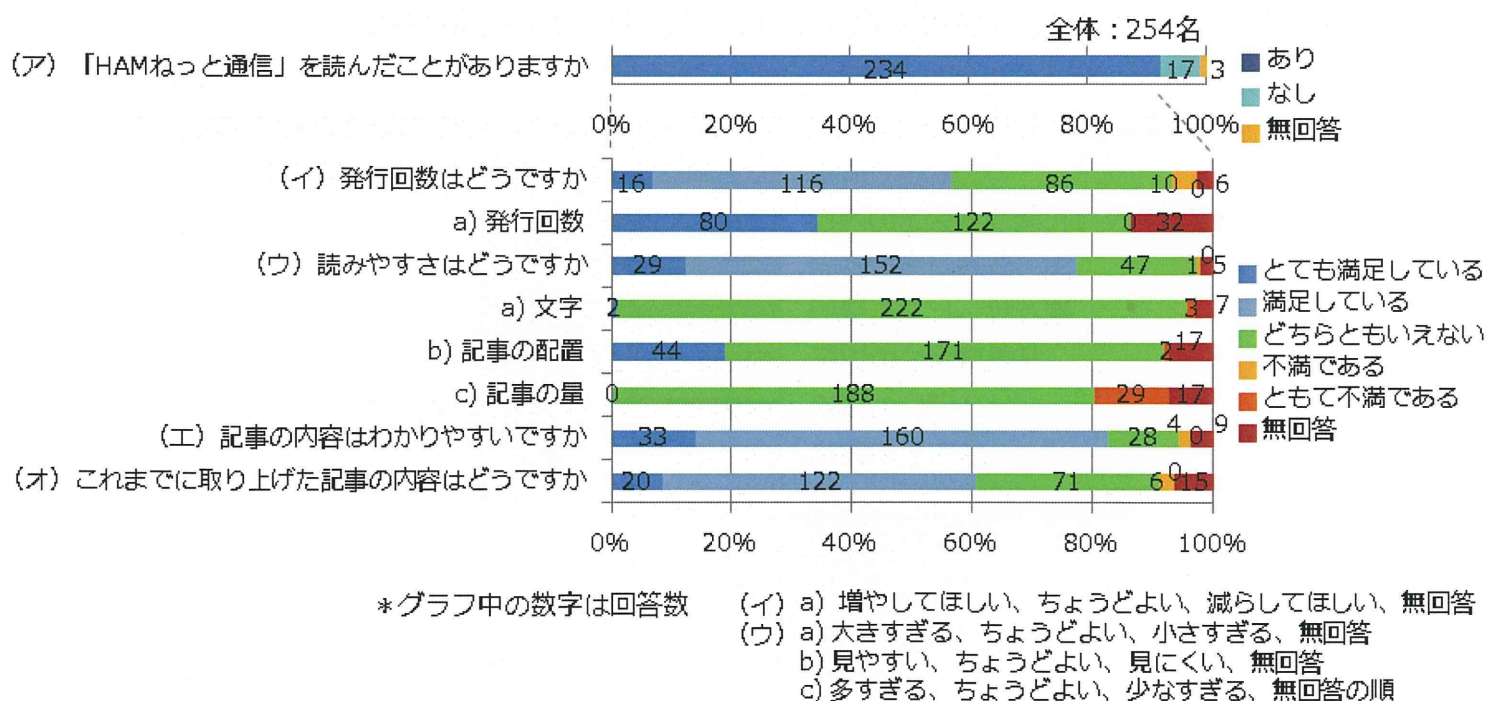


図7. 広報誌「HAMネット通信」について①

(カ) 特にどんな記事に興味がありましたか、または印象に残っていますか (複数回答)

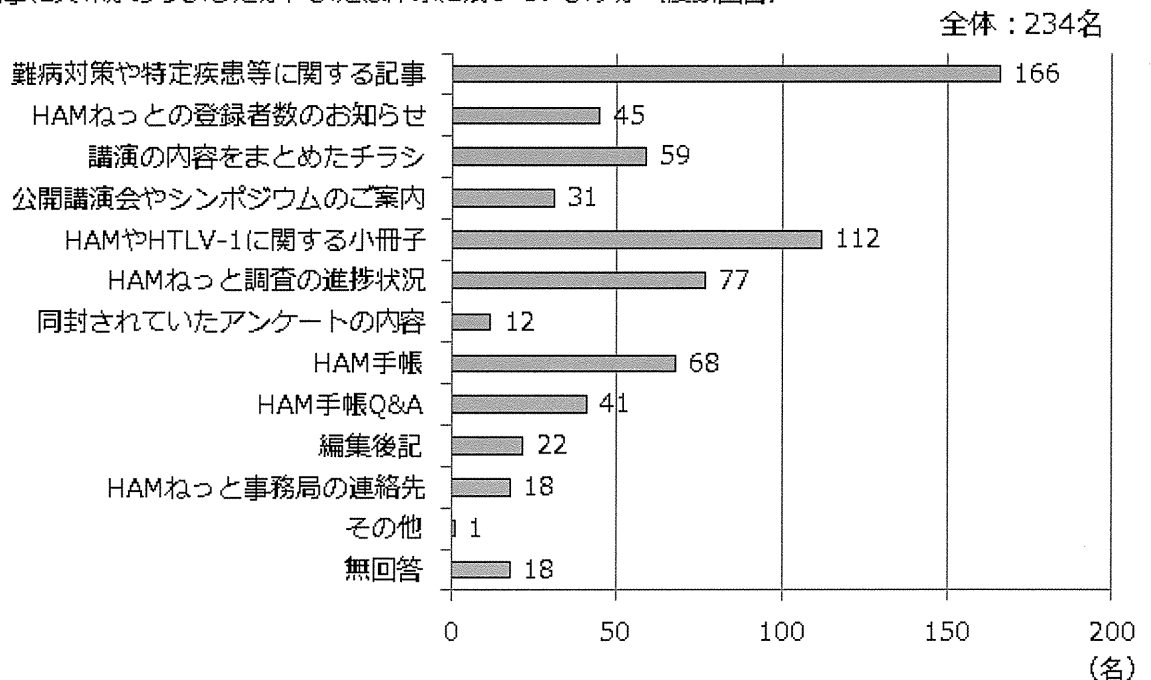


図8. 広報誌「HAMねっと通信」について②

(キ) 今後取り上げてほしい記事がありましたらお聞かせください (複数回答)

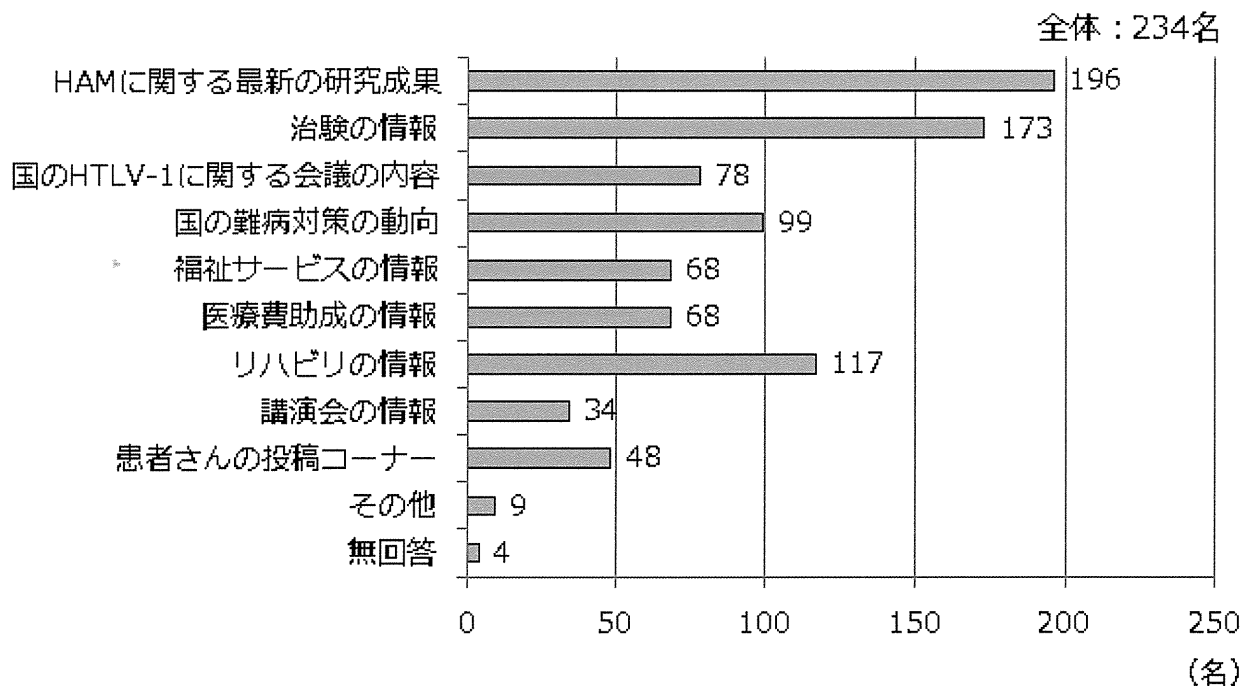


図9. 広報誌「HAMねっと通信」について③

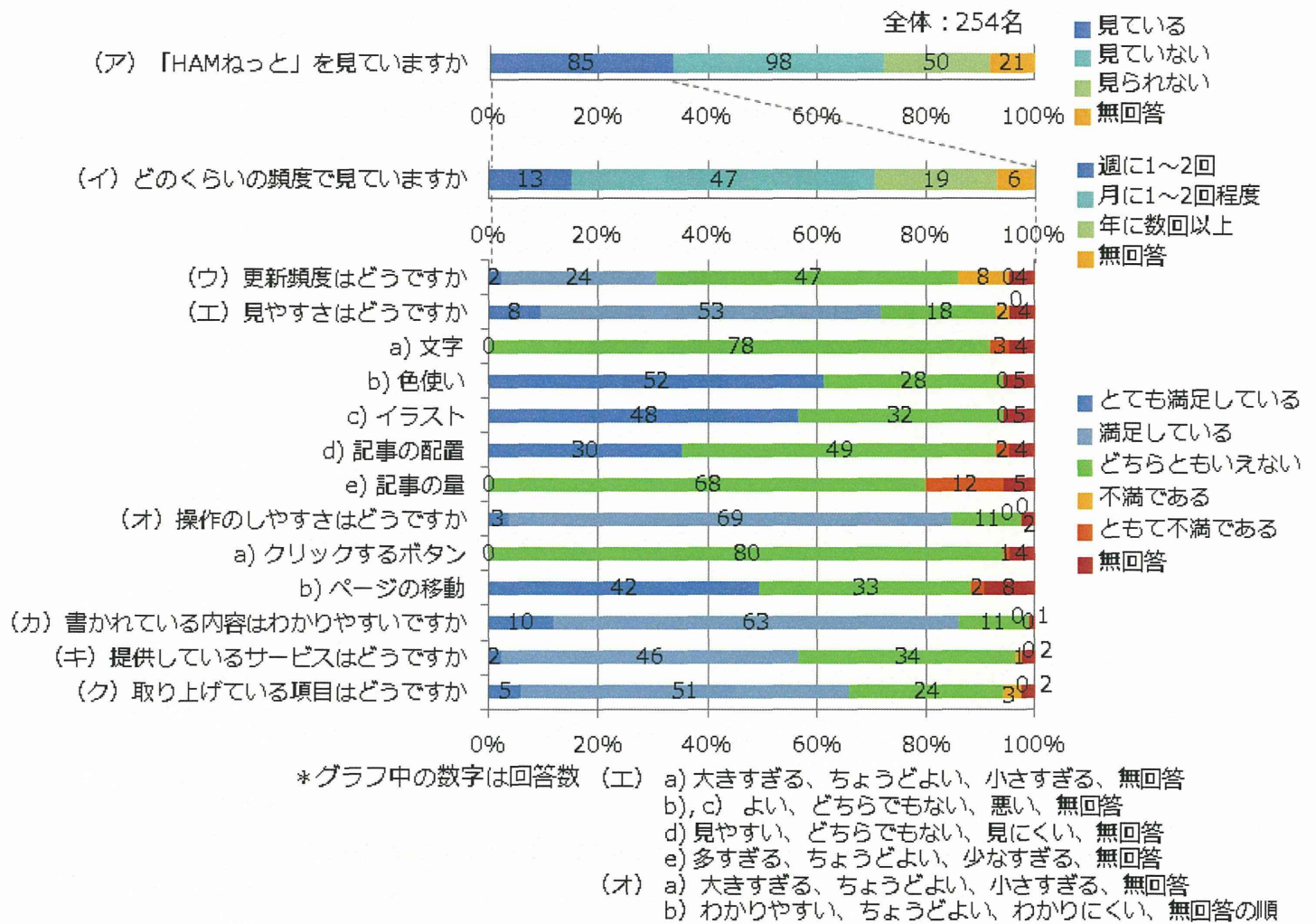


図10. インターネットの「HAMnett」について①

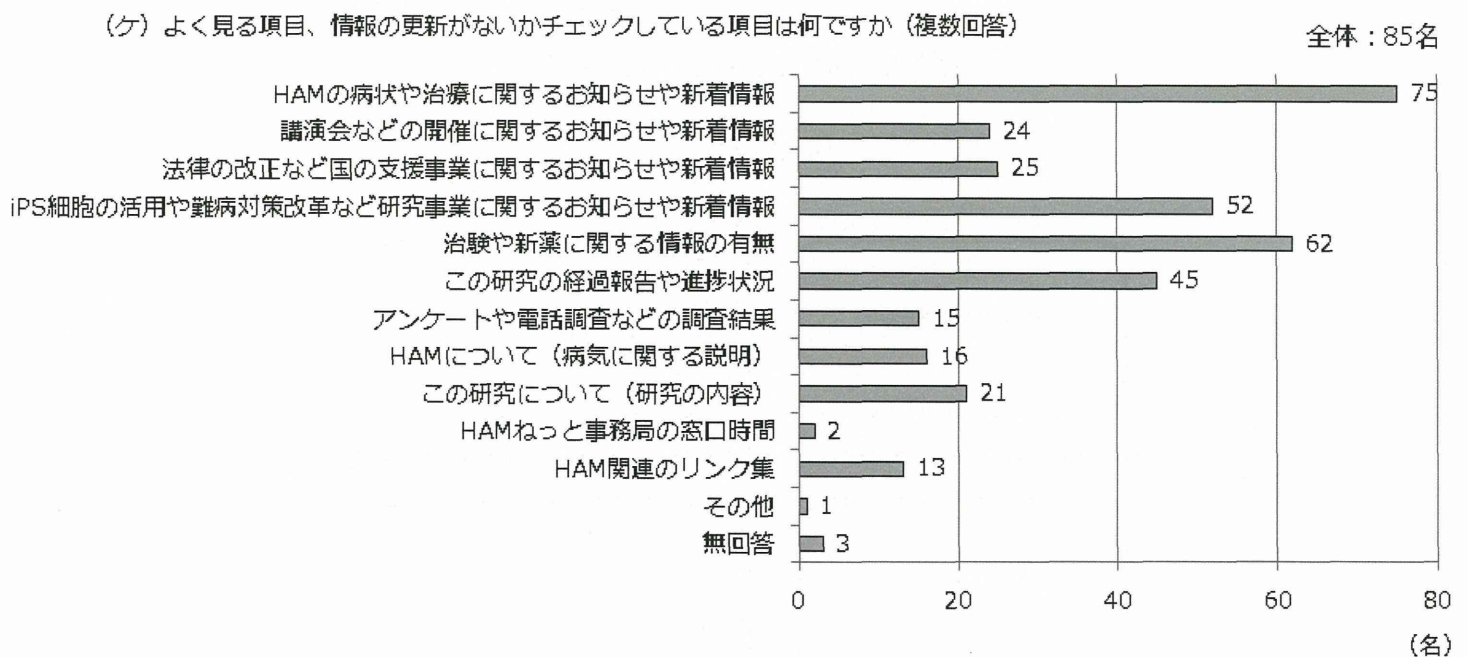


図11. インターネットの「HAMnett」について②

(コ) 今後取り上げてほしい項目がありましたらお聞かせください（複数回答）

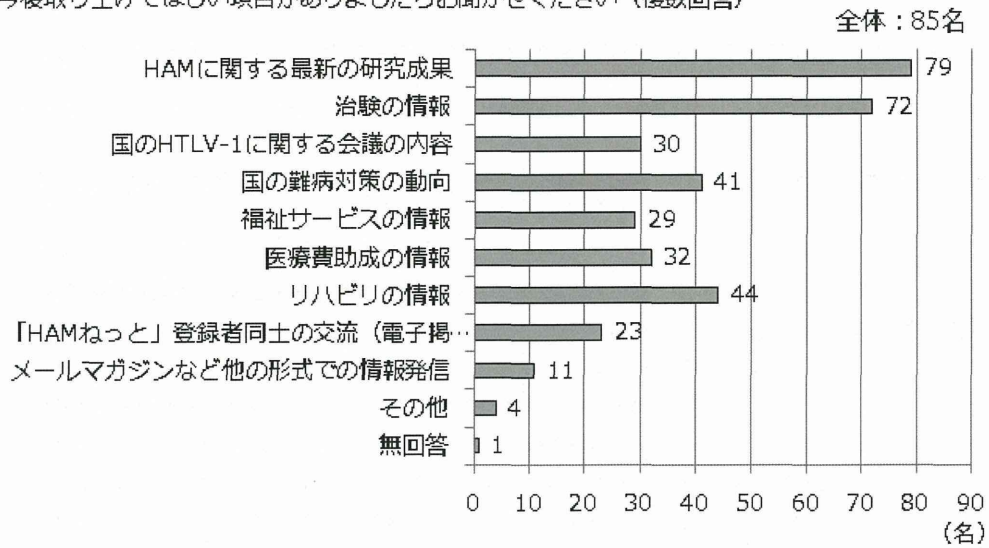


図12. インターネットの「HAMねっと」について③

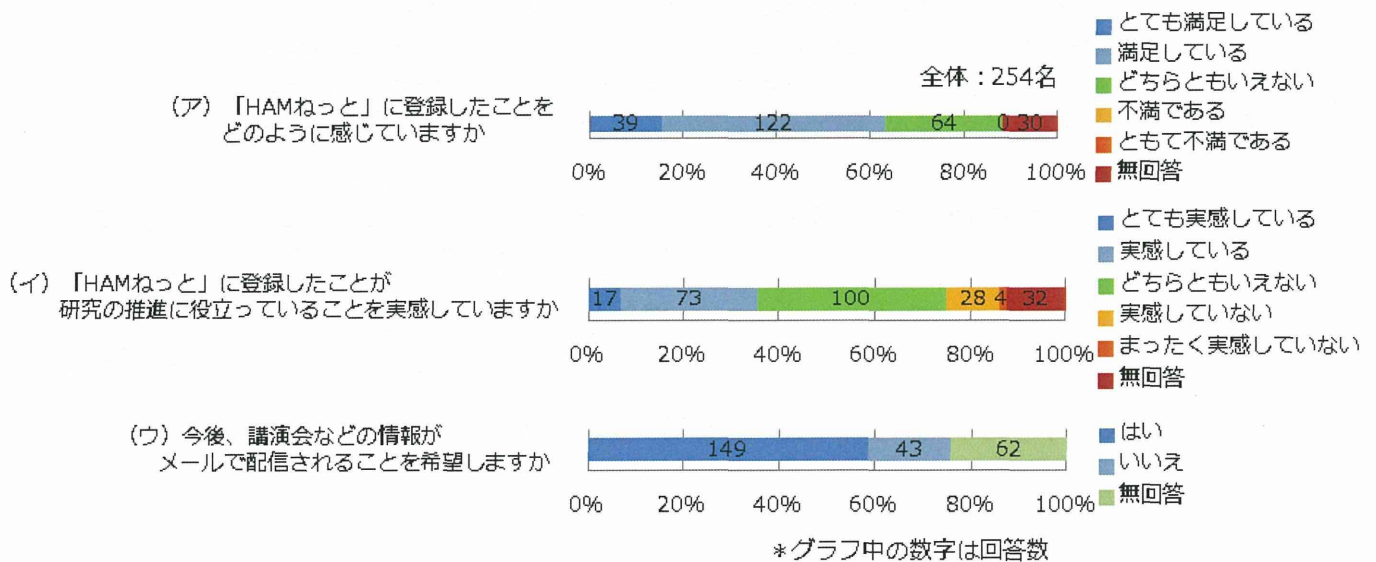


図13. HAMねっと全体について

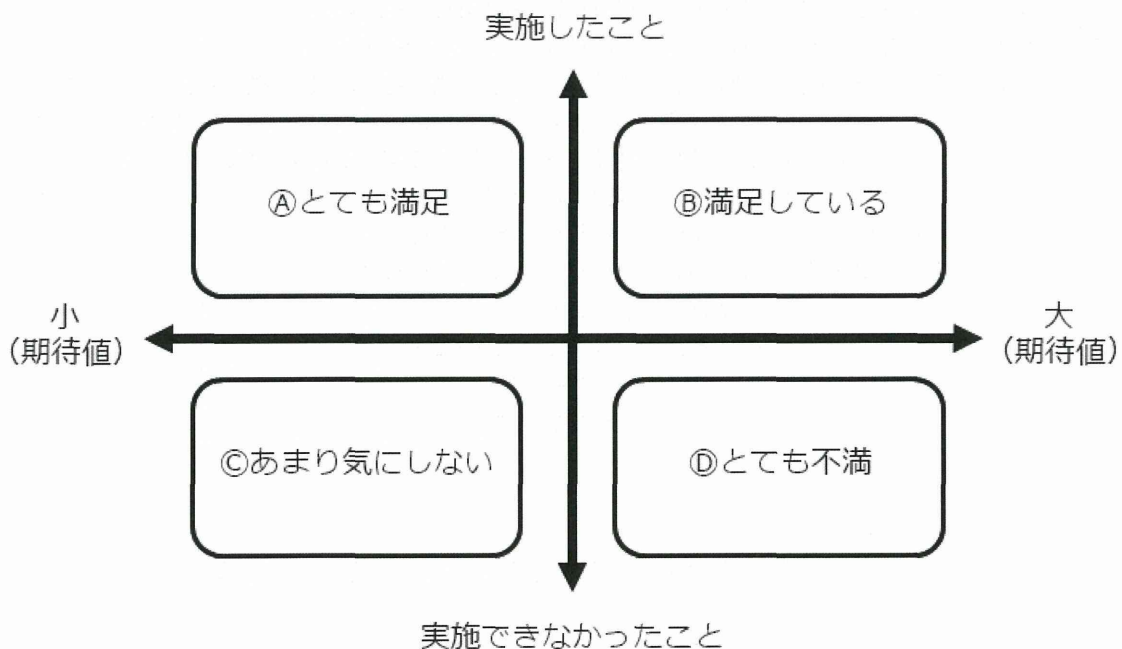


図14. 期待値と満足度による課題の区分

HAM 患者を対象としたステロイド治療の長期的効果に関する後ろ向き研究

研究協力者 佐藤知雄 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、脊髄の慢性炎症とそれによる脊髄組織の破壊変性によって、歩行障害、膀胱直腸障害などが生じる慢性進行性の神経難病であり、その治療の最終目標は、長期予後の改善である。現在、HAM の治療薬として、ステロイドやインターフェロン α が主に使用されているが、これら薬剤の短期的な効果については報告されているものの、長期的な効果に関するエビデンスに乏しい。また、ステロイドによる免疫抑制が HTLV-1 感染症を悪化させるか否かについてもこれまで報告がない。そこで本研究では、ステロイド治療の長期的な有効性と、ウイルス感染症に対する安全性を検討するために、1) 多施設を対象として HAM 患者の診療録に基づいた後ろ向き調査によるステロイド治療の有効性に関する評価と、2) ステロイド治療による HTLV-1 プロウイルス量の変動、について調査することを目的とした。

1) については、全国の 5 施設より収集した HAM 患者情報をもとに、ステロイド治療を継続した場合の、納の運動障害重症度の進行度に与える影響を、未治療群と比較した。その結果、ステロイド治療継続群（ $n=57$ 、平均治療期間：3.5 年 \pm 3.1 年、平均投与量：5.1mg/日）は、未治療群（ $n=14$ ）と比較して、OMDS の改善・不変を示す割合が高い一方、悪化を示す割合が低く、臨床的な進行を抑制する傾向を認めた（ $p=0.083$ ）。また、2) については、プレドニゾロン内服群およびメチルプレドニゾロンパルス療法群とも、治療開始前と 12 か月後の HTLV-1 プロウイルス量に有意な変化は認められなかった。

以上から、HAM に対するステロイド治療は、長期的にも HAM の進行を抑制する効果を示す可能性が示唆され、また HTLV-1 感染症の悪化は伴わないことが示された。来年度は、さらに後ろ向き調査の症例数を増やして検討し、HAM 患者の診療レベル向上に資するエビデンスの構築に努めたい。

A. 研究目的

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）は、脊髄の慢性炎症とそれによる脊髄組織の破壊変性によって、歩行障害、感覚障害、膀胱直腸障害などが生じるため、長期に渡って生活の質が大きく損なわれる極めて深刻な難治

性疾患である。その治療には現在、プレドニゾロンなどの副腎皮質ステロイド（以下、ステロイド）あるいはインターフェロン α が一般的に使用されているが、これら薬剤の短期的な効果については報告されているものの、長期的な効果に関するエビデンス

に乏しい。また、ステロイドによる免疫抑制が HTLV-1 感染症を悪化させるか否かについてもこれまで報告がない。そこで本研究では、ステロイド治療の長期的な有効性と、ウイルス感染症に対する安全性を検討するために、

1) 多施設を対象として HAM 患者の診療録に基づいた後ろ向き調査によるステロイド治療の有効性に関する評価と、

2) ステロイド治療による HTLV-1 プロウイルス量の変動、

について調査することを目的とした。

B. 研究方法

1) ステロイドの有効性に関する解析

全国の 5 施設（後述）を対象として、調査票（添付資料 8）を用いて患者背景、臨床所見、ステロイドの使用状況などの患者情報を収集した。そこで得られた情報の中から、今回の目的のために、

- ・ 発症年月日
- ・ 初診年月日
- ・ 治療開始年月日
- ・ 調査票記載時年月日
- ・ 各時点における納の運動障害重症度
- ・ ステロイド使用状況（用量用法、使用期間）

に関する情報を抽出した。収集された全 110 症例のうち、上記データに欠損の認められなかった 99 例の情報を集計した。

次に、この 99 例を

- (1) ステロイド治療継続群、
- (2) 未治療群（ステロイドおよびインターフェロン α 未使用）、
- (3) その他（治療中止群など）

の 3 群に分け、前者 2 群を比較してステロイドの有効性について分析した。

分析方法は、評価期間内における納の運動障害重症度（以下、OMDS）（図 1）の変動を改善、不変および悪化の 3 群に分けて、

ステロイド治療の有無でその 3 群の分布が変化するか、Fisher の直接確率検定を実施した。統計処理は R version 3.1.0 (The R Foundation for Statistical Computing, オーストリア)を用いた。

2) ステロイド治療によるプロウイルス量の変動

対象は本学の HAM 専門外来を定期受診した患者のうち、受診後はじめてステロイド治療を開始し、12 か月以上治療を継続した 21 名（男性 5 名、女性 16 名、年齢中央値 63 歳（範囲 40-72））とした。治療内容はプレドニゾン（PSL）内服 16 名、メチルプレドニゾンパルス療法（MP pulse）5 名で、ステロイドの 1 日平均投与量は PSL 群 2.5 mg (2.5 - 5) / day, MP pulse 群は全例 MP 500mg を 3 日間点滴静注し、後療法の PSL は 5.0 mg (4 - 10)/day であった。

ステロイド治療開始前、治療開始 3 か月後及び 12 か月後の末梢血単核球の HTLV-1 プロウイルス量 (PVL) を定量的 PCR 法により測定した。PVL の比較は Friedman 検定の後、治療前値を対照として Dunn 検定を行い、危険率 5%未満を統計学的有意とした。統計処理は Prism 5 (GraphPad Software 社, 米国)を用いた。

(倫理面への配慮)

1) ステロイドの有効性に関する調査

診療録からの臨床情報の収集に際しては、各実施医療機関の生命倫理委員会で承認された同意書を用いて、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（承認番号:第 2254 号）。また患者の臨床情報は、個人情報管理者により症例番号を付与され、連結不可能匿名化され、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。

下記に示す 5 施設においてそれぞれ倫理審査を通過した後、2013 年 11 月中旬まで

に、調査票を用いて全 110 例の患者情報を収集した。

1. 聖マリアンナ医科大学神経内科
2. 関西医科大学枚方病院神経内科
3. 医療法人三州会大勝病院神経内科
4. 北海道医療センター神経内科
5. 愛媛大学医学部附属病院神経内科

2) ステロイド治療によるプロウイルス量の変動

血液検体の収集に際しては、聖マリアンナ医科大学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され、患者の人権擁護に努めた。

C. 研究結果

1) ステロイドの有効性に関する解析

解析に用いた 99 例の内訳は、

- (1) ステロイド治療継続群：57 例
 - (2) 未治療群（ステロイドおよびインターフェロン α 未使用）：14 例
 - (3) その他（治療中止群など）：28 例
- であった。

そのうち、ステロイド治療継続群（57 例）と未治療群（14 例）における OMDS の変化を比較した結果を下記の表 1 に示す。

表 1 ステロイド治療の有無による OMDS 変化の相違

	改善	不変	悪化
ステロイド治療継続群*	20 名 (35%)	23 名 (40%)	14 名 (25%)
未治療群**	1 名 (7%)	7 名 (50%)	6 名 (43%)

*ステロイドの平均投与量は プレドニゾロン 5.1mg/日、治療期間 3.5 年 \pm 3.1 年

**評価期間 3.2 年 \pm 2.4 年

比較の結果、統計学的な有意差は得られなかったものの ($p = 0.083$)、ステロイド治療継続群では未治療群よりも、改善する患

者の割合が多く、逆に悪化群は少ないという outcome の改善傾向を認めた。

2) ステロイド治療によるプロウイルス量の変動

PSL 群の PVL は治療開始 3 か月後有意に低下したが（中央値は開始前 13.3, 3 か月後 8.0, $p < 0.01$ ）、12 か月後は有意な変化を認めなかった（14.3, $p > 0.05$ ）（図 2）。MP pulse 群の PVL は、3 か月、12 か月ともに有意な変化を認めなかった（それぞれ 23.3, 15.0, 20.5, $p > 0.05$ ）（図 2）。PSL 群, MP pulse 群の PVL 高値各 1 例に PVL の著明な低下を認めたが、著明に上昇した症例はなかった。また、ATL 発症例はなかった。

D. 考案

一般に慢性進行性の経過を示す HAM において、治療の最終目標（true end point）は、長期予後の改善である。現在、HAM の治療としてステロイドやインターフェロン α が主に使用されているが、これら薬剤の短期的な治療効果については報告されているが、長期的な効果に関するエビデンスに乏しい。そこで本研究では、HAM 患者を対象として、治療内容や進行度に関する、全国の多施設共同による後ろ向き調査研究を実施し、特にステロイドに関して解析をおこなった。

その結果、ステロイド治療を継続していた群では、未治療群と比較して、OMDS が改善・不変の患者の割合が高く、悪化の割合が低い傾向が示された（表 1）。今回の解析は、統計学的な有意差は得られなかったが ($p = 0.083$)、傾向としては明らかであり、今後、さらに症例数を追加して検討を重ねていくことの重要性が示唆された。

また、HAM の治療としてステロイドを使用するにあたって、ステロイドによる免

疫抑制が HTLV-1 感染細胞のコントロールを弱め、プロウイルス量が増加する可能性が懸念される。しかし、本研究の結果からは、PSL 内服および MP pulse による PVL の増加は認められず、ステロイドが HTLV-1 感染症を悪化させる可能性は低いと考えられた。

E. 結論

今回、我々の後ろ向き研究によって、ステロイド治療は、HTLV-1 感染症を悪化させることなく、長期的な治療効果を示す可能性が示唆された。今後は、さらに後ろ向き調査の症例数を増やして検討し、HAM 患者の診療レベル向上に資するエビデンスの構築に努めたい。

F. 研究発表

論文発表

1. Sato T., Coler-Reilly A., Utsunomiya A., Araya N., Yagishita N., Ando H., Yamauchi J., Inoue E., Ueno T., Hasegawa Y., Nishioka K., Nakajima T., Jacobson S., Izumo S., Yamano Y. CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis.*, 7(10): e2479, 2013.
2. 山内淳司、八木下尚子、安藤仁、佐藤知雄、新谷奈津美、Ariella, Coler-Reilly、今井直彦、中澤龍斗、佐々木秀郎、柴垣有吾、安田隆、力石辰也、木村健二郎、山野嘉久. Human T-lymphotropic virus type 1 感染者における腎移植の影響. 日本臨床腎移植学会雑誌 1(1), 55-60, 2013.

学会発表

1. Sato T., Ando H., Tomaru U., Yoshida M., Utsunomiya A., Yamauchi J., Araya N., Yagishita N., Coler-Reilly A., Jacobson S., Yamano Y. Virus-induced CXCL10-CXCR3

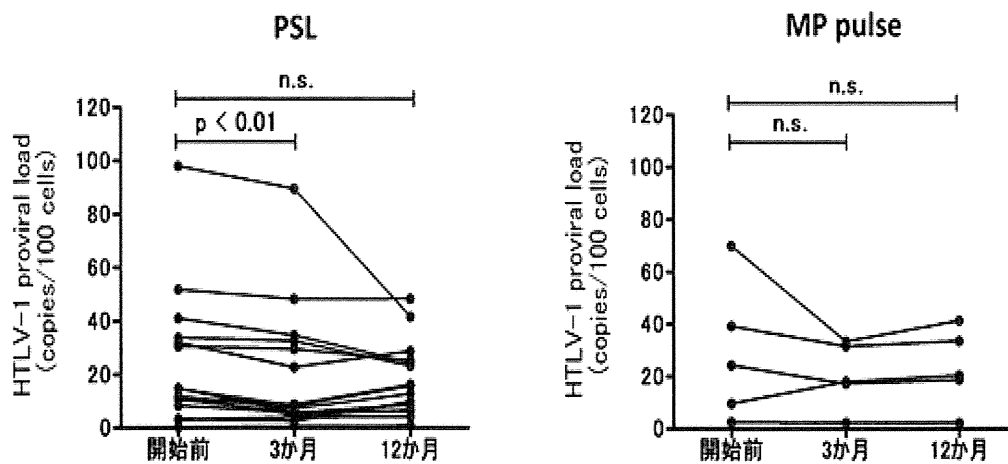
positive feedback loop via astrocytes is critical for maintaining chronic inflammatory lesions in HAM/TSP. The 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 26-30 June, 2013, Montréal, Canada.

- G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
なし

図1 納の運動障害重症度 (OMDS)

0	歩行、走行ともに異常を認めない
1	歩くスピードが遅い
2	歩行異常 (つまずき、膝のこわばり)
3	かけ足不能
4	階段昇降に手すりが必要
5	片手によるつたい歩き
6	片手によるつたい歩き不能：両手なら 10m以上可能
7	両手によるつたい歩き 5m以上、10m以内可
8	両手によるつたい歩き 5m以内可
9	両手によるつたい歩き不能、四つばい移動可
10	四つばい移動不能、いざり等移動可
11	自力では移動不能、寝返り可
12	寝返り不可能
13	足の指も動かさない

図2 ステロイド治療開始前後の HTLV-1 プロウイルス量の推移



PSL=プレドニゾン内服、MP pulse=メチルプレドニゾンパルス療法

2013 年度における当院の HTLV-I 関連脊髄症診療

研究分担者 氏名 : 菊地 誠志
所属機関 : 北海道医療センター
職名 : 院長

研究協力者 氏名 : 新野 正明
所属機関 : 北海道医療センター
役職 : 臨床研究部長

研究要旨：北海道の難治性神経疾患診療の中心である当院において、2013 年度診療した HTLV-I 関連脊髄症（HAM）患者のデータをまとめた。今回、2013 年度に当院で診療した 7 名の HAM 患者の臨床症状並びに治療等を検討した。その結果、納の運動障害重症度で 10 以上と重症度の高い患者が 4 名と多かった。ステロイドで加療歴のある患者は 4 名で、IFN- α 治療を受けたことがある患者は 1 名であった。

A. 研究目的

HTLV-I 関連脊髄症（HAM）は成人 T 細胞白血病（ATL）の原因ウイルスである human T lymphotropic virus type 1（HTLV-1）感染者（キャリア）の一部に発症する、慢性進行性の痙性対麻痺を特徴とする疾患であるが、西日本、特に九州、四国、沖縄に多いとされ、献血時のデータをみると HTLV-I 抗体陽性率も西日本に多い。一方、北海道は陽性率をみると西日本に次いで高い数字となっており、全国的に見ると北海道の抗体陽性率は低いわけではない。昨年に引き続き、2013 年度に当院に通院もしくは入院した HAM 患者の臨床症状、治療を調査することによって、その特徴を検討することを目的とした。

B. 研究方法

2013 年度の診療録を調査し、病名に HTLV-I 関連脊髄症が記載されている患者の病歴を調べ、HAM 確実例の臨床的特徴、治療歴等を調べた。

C. 倫理面への配慮

データ収集に当たっては、個人名などが特定されないよう、細心の注意を払って行った。

D. 研究結果

当院では、2013 年度に 7 名の HAM 患者の診療を行った。男性 1 名、女性 6 名、平均年齢は 70.7 歳であった。納の運動障害重症度では、Grade 0 が 1 名、Grade 1 が 1 名、Grade 8 が 1 名、Grade 10 が 2 名、Grade 11 が 2 名で、神経因性膀胱を呈した患者は 5 例で、そのうち 4 例は自己導尿を行ってい

た。ステロイド治療を受けた、もしくは受けている患者は5名であった。この1年間にIFN α 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。ほとんどの患者は通院のみであったが、Grade 11の1名の患者のみが、2回の入院を経験している。いずれも褥瘡からの感染によるものであった。

E. 考案

当院で2013年度に診療した7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 α 療法が挙げられるが、IFN α 療法に関しては、7名中、投与を受けたことがあるのは1名だけで、我々の以前の報告の通り少ない結果であった。一方、HAMで痙性が強くなり、歩けなくなる患者も多く見受けられるが、そうになると、今回当院に入院した患者のように褥瘡や感染のリスクが高まる可能性が示唆された。

F. 結論

当院において2013年度診療したHAM患者の概要を報告した。ADLの低下は褥瘡や感染のリスクが高まるため、進行を防ぐ治療法が待たれる。

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
3. その他、専門医、一般医等医療従事者への情報提供
国内会議
なし
4. 患者、家族、患者会や一般市民への情報提供
なし
5. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
なし
6. その他、研究成果の周知のために実施した活動
なし

東北大学神経内科における HAM の診療状況

研究分担者 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¹⁾、中島一郎²⁾、青木正志³⁾
所属機関 : 東北大学多発性硬化症治療学¹⁾、神経内科^{2,3)}
役職 : 助教¹⁾、准教授²⁾、教授³⁾

研究要旨 :

昨年度に引き続き、H25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。現在当科外来にてフォローしているHAMは7例である。過去1年間に当科に入院した新規HAM症例は1例(55歳、女性)だった。排尿障害で発症し、その後下肢の感覚障害、歩行障害が出現した。納の運動機能スコアは2と軽症だったが、神経因性膀胱には自己導尿を要した。ステロイドパルス療法により自己導尿は不要となったが、歩行のスコアは不変だった。以前から外来フォローしている症例の入院はなかった。現在は少量のステロイドを内服している症例が多いが、5例が車いすで家族が付き添い受診しているが、2例は歩行しており今後の新規治療薬の治験の候補者になりうると考えられた。また福島県いわき市の関連施設で昨年同様に2例のHAMの診療を行っており車いすで受診している。4名が「HAM ねっと」に登録している。以前に比べ近年は他院からのHAM症例の紹介が減少している。本研究の抗CCR4抗体による治験が予定されていることを周知し、症例を集積する努力を続けたい。

A. 研究目的

HTLV-I 関連脊髄症(HAM)はHTLV-Iキャリア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。HAMの臨床経過は、数年のうちに歩行困難になるものから10年以上にわたり独歩可能であるかなり緩徐に進行する症例まで様々である、また治療は、ステロイドやインターフェロン α 、痙縮や排尿障害などに

対症療法が行われてきており、ある程度有効であるが、根本的な治療法の開発が求められている。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H25年度の診療の実績を検討した。

B. 研究方法

1. 外来フォロー中のHAM症例のまとめ
(1)以前からフォローを継続している症例
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。家族歴としては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 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

てきたが、H21年ごろから2本杖歩行、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年間も著変はない。

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。以前から高血圧にも加療している。過去1年間も著変なしである。

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/隔日程度の内服を継続していた。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、以前はわずかに伝い歩き可能であったが、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)、また昨年と同様に杖歩行している。ごく緩徐に歩行障害が増悪しつつあると思われる。

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。3 年前に乳癌で手術等の治療を受け、その後も乳腺外科でフォローされている。

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 があつたが 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。昨年と著変ない。

これら以前から外来フォローしている 6 症例の過去 1 年間の入院加療はなかった。

(2) 過去一年間に診療した新規 HAM 症例

症例 7 は、55 歳の女性、53 歳時(H24 年 3 月)に尿意がなくなり、排尿困難になった。近医で急性腎盂腎炎として加療し、その後仙石病院に入院し神経因性膀胱の診断を受けた。以後、自己導尿しているがこの頃から便秘下痢を繰り返すようになり、右側の排便感覚が鈍くなった。立ちくらみが出るようになった。

11 月徐々に右下肢後面にびりびりとした痛み、感覚低下を自覚。その後、右手指から外側、左手足にも同様の感覚障害が出現した。12 月には歩行時ふらつくようになった。仙石病院整形外科精査では L4/5 の椎間板ヘルニアのみで、神経因性膀胱の原因ははっきりせず、精査目的に西多賀病院で HTLV-1 陽性あり、HAM 疑われ当科受診。H24 年年 1 月には両手の脱力も自覚した。家族歴では母が ATL、3 姉妹全員が HTLV-1 キャリアだった。

神経学的所見は、両上肢の軽度の筋力低下、痙性不全対麻痺、T7 以下の感覚低下、膀胱直腸障害、右ラセーグ徴候、がみられた。

検査では、血清および髄液ともに HTLV-1 抗体陽性であり、臨床症候、経過と合わせて HAM と診断した。

治療としてはステロイドパルス療法を施行したところ、自己導尿は全く必要なくなり、排尿障害は著明な改善を認めた。歩行は運動スコア 2 と不変であった。ステロイド内服継続することとし、プレドニゾン内服を 30mg とし自宅退院となった。退院時には、納の運動機能スコア 2、10M 間隔椅子一椅子歩行移動：時間 16 秒、歩数 23 歩。軽症例であるため 30mg を長期内服とはせず、退院後は 2 週ごとにプレドニゾン

5mg ごと減量する。治療後の髄液ネオプテリン、IL-10 を提出した。

(3)福島県いわき市の関連施設の HAM 症例 2 例の HAM(70 歳代及び 60 歳代の女性)を診療している。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。昨年と著変はない。この施設における新規 HAM 症例はなかった。

2. HTLV-I 感染細胞サブセットの解析

CD4 陽性リンパ球のうち CXCR3+CCR4+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の解析について条件設定など現在準備中である。

(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。

C. 研究結果

当科で現在フォロー中の HAM は 7 例である。過去 1 年間には新規の HAM 症例は 1 例だった。当科の HAM 症例の多くは、長い病歴を有し車いすで受診しているが、2 例は歩行可能であり今後の抗 CCR4 抗体の治験の候補者になりうる。

D. 考案

昨年同様に、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、本疾患の根本的な治療を発

症早期から開始することの重要性を改めて痛感する。近年は、他院から当院への HAM 症例の紹介が減少しているが、これには新規治療法がなく大学病院へ紹介するメリットがないことも一因ではないかと思われる。今後は抗 CCR4 抗体の治験が予定されていることを関連施設をはじめ周辺地域に周知し、症例の集積に努めたい。

E. 結論

東北大学神経内科では、過去 1 年間に新規 HAM 症例が 1 例あった。現在、合計 7 例のフォローをおこなっているが、5 例は車いすで受診しており、従来の治療では進行性の病態を抑制できておらず、根本的な治療の開発が急務である。今後は抗 CCR4 抗体の治験が予定されているので、早期に診断される HAM 症例を集めていく必要がある。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし