

京都府立医科大学神経内科および関連施設における HAM 患者の受診状況

研究分担者 中川 正法 京都府立医科大学附属北部医療センター 病院長

研究協力者 近藤正樹^{1,2)}，奥田求己²⁾，瀬尾和弥²⁾，増田隆司²⁾，
武澤信夫^{1,3)}，久保俊一^{2,4)}，池田 巧⁴⁾，竹之内徳博⁵⁾

- 1) 京都府立医科大学大学院 神経内科学
- 2) 京都府立医科大学附属病院 リハビリテーション部
- 3) 京都府リハビリテーション支援センター
- 4) 京都府立医科大学大学院 運動器機能再生外科学
- 5) 関西医科大学微生物学講座

研究要旨：2013 年 1 月から 12 月までに当院を受診した HAM 患者は 38 例（男 16 例，女 22 例）で，新規発症者は 2 例（女性），HTLV-1 キャリアは 3 名（女性）であった．急速進行例は男女各 1 名であった．ITB 療法を男性 HAM 患者 4 例に行った．4 例ともに下肢痙性および歩行の改善を認めた．短期集中リハビリテーション，ITB 療法，ロボットスーツ HAL® による歩行練習などを行うことにより歩行の改善がみられており，HAM の治療には薬物療法と継続的なリハビリの併用が重要であることを強調したい．

47 歳 OMDS 5 度，47 歳 OMDS 5 度）．

A. 研究目的

最近の 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．本研究では当院における HAM 患者の受診状況を検討した．

【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．

B. 研究方法

【対象】

受診状況：2013 年 1 月から 12 月までに京都府立医科大学附属病院および神経内科関連病院を受診した HAM 患者および HTLV-1 キャリア．

バクロフェン髄注療法（ITB 療法）：ITB 療法のスクリーニングにて有効性が認められた男性 HAM 患者 4 例（58 歳 納の運動障害重症度（OMDS）7 度，34 歳 OMDS 4 度，

ITB 療法：バクロフェン髄注療法用ポンプの埋め込み術を行い，その後，継続的なリハビリを施行した．三次元動作解析装置（VICON MX）を用いて，歩行中の計測空間に対する骨盤角度，左右の下肢の各関節角度を計測し，更に歩幅，ケイデンス，歩行速度を ITB 療法の前後で比較した．

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．

(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。バクロフェン髄注療法、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。

C. 研究結果

受診状況:2013年1月から12月までに当院を受診したHAM患者は38例(男16例,女22例)で,新規発症者は2例(女性),HTLV-1キャリアは3名(全例女性)であった。OMDSは,女性例平均5.64,男性例平均4.69で女性例で障害度が高かった。HAMリハビリ入院は2例に行った。胆嚢癌と食道癌で2例が死亡した。

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. 2013年1月~2013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	16	0	1	0
女性	22	2	1	3
合計	38	2	2	3

ITB療法:58歳例は現在バクロフェン42 μ g/日,34歳例は60 μ g/日(下腿にボ

ツリヌストキシン注併用),47歳例は42 μ g,47歳は21 μ g/日を投与中である。4例ともに下肢痙性および歩行の改善を認めている。継続的なりハビリを行っている。

D. 考案

HAM患者の受診状況

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2~5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。

消化器系悪性腫瘍での死亡例が2例あったが,HAM患者でも定期的な全身管理が必要であると考えられる。

ITB療法

ITB療法をHAM患者4例に施行し,その安全性と有用性が示された。ITB療法は,下肢筋力がある程度保持されているHAM患者に対して考慮すべき治療法と考える。

E. 結論

当科でも毎年2~5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。短期集中リハビリテーション,ITB療法,HAL[®]を用いた歩行練習などを行うことにより歩行の改善がみられており,HAMの治療には薬物療法と継続的なりハビリの併用が重要であることを強調したい。

F. 健康危惧情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

中川正法. レトロウイルスと神経疾患.
Annual review 神経 2014, 121-132,
2014

中川正法. ウイルス感染症. 内科学書
第10版, 矢崎義雄 聡編集, 朝倉書店,
東京, pp2187-2192, 2013

中川正法. レトロウイルスと神経疾患.
Neuroinfection 18(1):1-10, 2013

Yamamoto-Taguchi N, Satou Y,
Miyazato P, Ohshima K, Nakagawa M,
Katagiri K, Kinashi T, Matsuoka M.
HTLV-1 bZIP Factor Induces
Inflammation through Labile Foxp3
Expression. PLoS Pathog. 2013
Sep;9(9):e1003630.

2. 学会発表

竹之内徳博, 佐藤輝明, 手塚健太, 森下
和広, 中川正法, 日下博文, 藤澤順一: HAM
の疾患活動性バイオマーカーとしての
TSLC1の検討: 第54回日本神経学会学術
大会, 2013, 5, 30 東京

竹之内徳博, 藤澤順一, 中川正法, 日下
博文: HAM患者におけるIFN及びステロ
イド治療の有効性に関する後ろ向き研
究: 第6回HTLV-1研究会/シンポジウム,
2013, 8, 24 東京

竹之内徳博, 藤澤順一, 中川正法, 日下
博文: 関西地方におけるHAM患者のイン
ターフェロン及びステロイド治療有効
性に関する後ろ向き研究: 第18回日本
神経感染症学会総会, 2013, 10, 11 宮崎

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定
を含む)
該当なし.

HAM 患者における IFN 及びステロイド治療の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： インターフェロン（IFN）とステロイドは HAM の進行防止に用いられるが、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 の治療目的で IFN、ステロイドを投与された患者を対象とし、有効性について後ろ向きに検討した。IFN もステロイドも症状緩和には一定の効果を認め、プロウイルス量も疾患活動性の指標としてある程度有用であることが示された。今後はさらなるエビデンス確立のため、前向き研究の重要性が考えられた。

A. 研究目的

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）は難治性の緩徐進行性の神経疾患であり根治療法がない。症状緩和のために対症療法が行われているが、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薬はインターフェロン（IFN）のみである。従来からステロイドも用いられているが、ステロイドについて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、IFN 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。よって本研究では、IFN 及びステロイドの有効性について後ろ向きに研究し、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 2013 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 IFN 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、IFN 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 日連続もしくは内服 1mg/kg/day を継続的に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 Osame's motor disability scale; OMDS）、HTLV-1 プロウイルス量（proviral load; PVL）、sIL-2R 濃度の情報を抽出し、IFN 及びステロイドの有効性の評価を行った。

（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り、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ている。

他施設との共同解析を行うための情報提

供については、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、倫理委員会にて承認（関医倫第エ 1301 号「HAM 患者を対象とした予後因子及び治療有効性に関する研究」）を受けている。

C. 研究結果

Fig 1. 治療と臨床経過

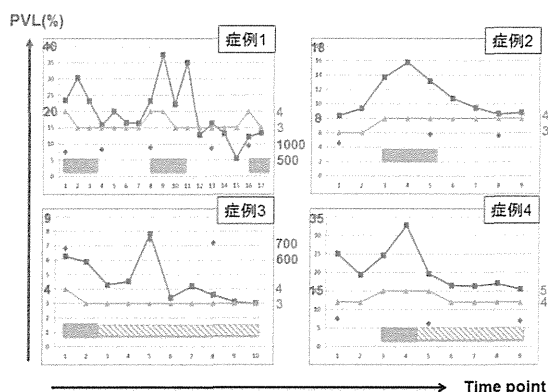


Fig 2. 治療と臨床経過

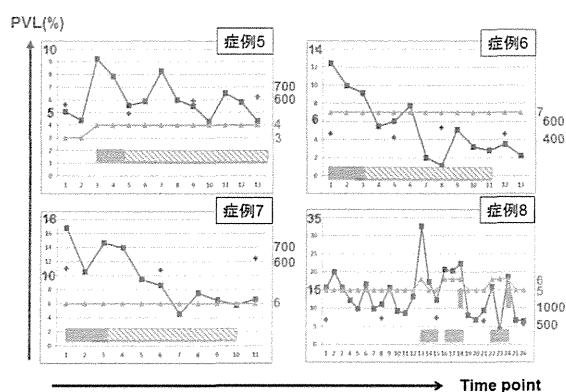


Fig 3. 治療と臨床経過

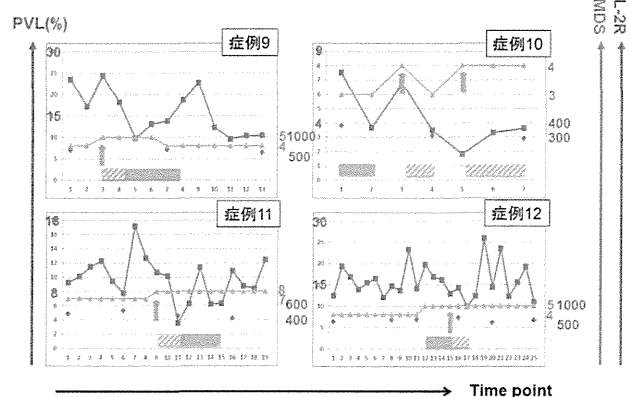


Fig 4. 治療と臨床経過

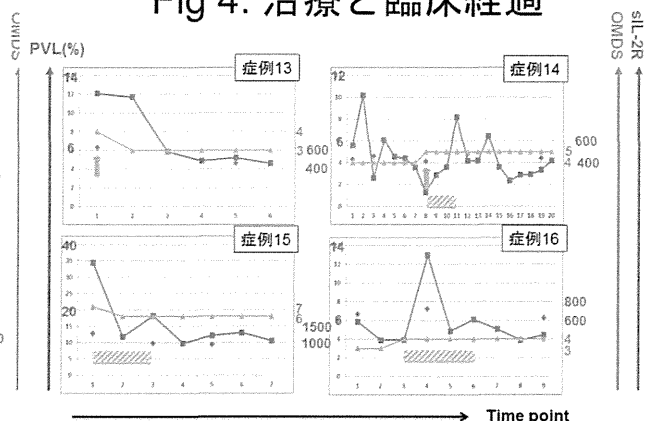
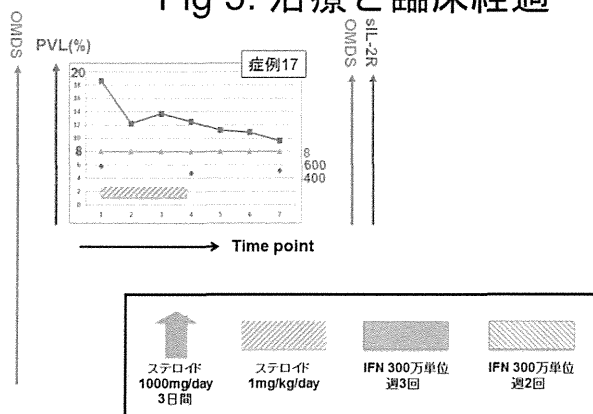


Fig 5. 治療と臨床経過



IFN 1クール (3回/週 10週)を投与された症例の 42% (5/12例)(症例 1,3,4,8,9)に、OMDS の改善が認められたが、内 2例(症例

1,8)で投与中止後に再増悪した。IFN 1クール後に OMDS の改善が認められ、IFN 2 回/週を継続投与された 2 症例(症例 3,4)では OMDS の再増悪は認められなかった。一方で、IFN 1クール後に OMDS の改善がなかった 3 症例(症例 5,6,7)は、IFN 2 回/週の継続投与でも効果は認められなかった。ステロイドパルス施行例の 43% (7 例中 3 例)(症例 8,10,13)に OMDS の改善が認められ、ステロイド内服投与では 33% (3 例中 1 例)(症例 15)に OMDS の改善が認められた。しかしながら、同一患者でも、IFN 及びステロイドが有効な時期と無効な時期が認められた(症例 8,10)。

プロウイルス量は IFN やステロイド投与にて、いずれも長期的には減少する傾向にあったが、臨床症状の改善と同期していない症例もあった。血清 sIL-2R 量はステロイド投与では低下傾向が認められる症例もあったが、IFN 投与では低下傾向は認められなかった。

D. 考案

IFN もステロイドも有効率は 40%程度であり、従来報告よりも若干高い印象にあるが、今回治療を受けた HAM 患者は全て 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。IFN 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。尚、今回の検証は、OMDS (納の運動障害度) の改善に絞った評価なので、より鋭敏な指標を用いることにより有効率は高くなることが予想される。今後は運動障害度の評価に歩行距離や時間を組み込むことでさらなる詳細な解析が必要と思われる。

IFN については従来報告では、連日投与の有効性は示されているものの、投与頻

度を下げた場合の有効性についてはエビデンスがない。今回の研究では、IFN は週 3 回以上の投与が必要である事が示され、一方で、週 2 回投与では臨床症状の改善効果は不十分であるが、再増悪の防止には有効である事が予想された。

プロウイルス量は疾患活動性の指標として、短期的な指標としては不十分な可能性も示されたが、長期的な治療の指標としてはある程度は有効と考えられた。血清 sIL-2R 量は IFN 治療の治療効果の指標としては有効でない事が予想され、疾患活動性の指標については、今後も新規の分子も含めて検証を進める必要があると思われる。

今回の後ろ向き研究で、IFN もステロイドも症状緩和には一定の効果認め、プロウイルス量も疾患活動性の指標としてある程度有用であることが示されたが、統計解析を行う上では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。また、今後はさらなるエビデンス確立のため、前向き研究の重要性も考えられた。

E. 結論

IFN もステロイドも症状緩和には一定の効果認め、プロウイルス量も疾患活動性の指標としてある程度有用であることが示された。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た。今後はさらなるエビデンス確立のため、前向き研究の重要性も考えられた。

F. 健康危惧情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. Tezuka K, Xun R, Tei M, Ueno T, Tanaka M, Takenouchi N, Fujisawa JI. An animal model of adult T-cell leukemia-humanized mice with HTLV-1 specific immunity. *Blood*. 2014. 123(3): 346-55.
 2. 田中正和, 和田直樹, 橋本岩雄, 竹之内徳博, 津田洋幸, 藤澤順一, 三輪正直. HTLV-1 の Tax 発現リンパ腫のウシラク トフェリンによる腫瘍増殖抑制効果. *ラクトフェリン* 2013. 2013. 43-50.
2. 学会発表
1. 竹之内徳博, 佐藤輝明, 手塚健太, 森下和広, 中川正法, 日下博文, 藤澤順一: HAM の疾患活動性バイオマーカーとしての TSLC1 の検討: 第 54 回日本神経学会学術大会、2013,5,30 東京 (口演) (第 54 回日本神経学会学術大会プログラム・抄録集 p113)
 2. 竹之内徳博, 藤澤順一, 中川正法, 日下博文: HAM 患者における IFN 及びステロイド治療の有効性に関する後ろ向き研究: 第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム、2013,8,24 東京 (ポスター) (第 6 回 HTLV-1 研究会/シンポジウムプログラム・抄録集 p53)
 3. 竹之内徳博, 藤澤順一, 中川正法, 日下博文: 関西地方における HAM 患者のインターフェロン及びステロイド治療有効性に関する後ろ向き研究: 第 18 回日本神経感染症学会総会、2013,10,11 宮崎 (口演) (第 18 回日本神経感染症学会総会・学術集会抄録集 p159)
 4. 竹之内徳博, 上野孝治, 手塚健太, 田中正和, 藤澤順一: 樹状細胞を介した in vitro HTLV-1 感染モデルの構築: 第 25 回日本神経免疫学会集会、2013,11,29 山口 (口演) (第 25 回日本神経免疫学会集会・抄録集 p118)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
該当無し

HAM 患者における髄液中オステオポンチン値の検討

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薬物療法・神経内科
役職 : 教授

研究要旨 :

HAM 患者と非炎症性神経疾患対照群として脊椎症患者の髄液中オステオポンチン値を検討した。HAM 患者 7 例の髄液オステオポンチン値の median(mean±SD)は 10.69(9.54±4.53) mg/dL であり、対照群 3.52 (3.72±3.04) mg/dL と比較して有意に高かった。しかし、HAM 患者 3 例の髄液オステオポンチン値は、対照群のオステオポンチン値上限より低かった。

A. 研究目的

HTLV-I associated myelopathy (HAM) は HTLV-I に対する液性、細胞性免疫が亢進しており、以前より髄液中の炎症性サイトカインやオプテリンの上昇が報告されている。

オステオポンチンは炎症性サイトカインとしての役割も有する細胞外マトリックスの一つであり、多発性硬化症の再発時に髄液中 OPN 値の上昇も報告されている。HAM 患者髄液中のオステオポンチン値の報告は今までなされておらず、今回、未治療 HAM 患者の髄液中オステオポンチン値を検討した

B. 研究方法

ステロイド等免疫療法未治療の HAM 患者 7 例、非炎症性疾患（脊椎症）18 例を対象とした。髄液を採取し、一般髄液検査後の残りを -80℃ で凍結保存した。

オステオポンチン値は Enzyme immunoassay kit を用いて測定した。

(倫理面への配慮)

文書にて同意を得た後、腰椎穿刺にて髄液を採取した。

C. 研究結果

対象とした HAM 患者 7 例の平均年齢は 62.9 才で、6 例が女性であった。平均発症年齢は 57 才であった。髄液中の抗 HTLV-I 抗体価は全症例において 128 倍以上であった（表 1）。

表 1 HAM 患者 profile

症例	年齢	性別	罹病期間(年)	髄液抗 HTLV-I 抗体価
1	70	M	13	512 倍
2	81	F	2	800 倍
3	48	F	2	256 倍
4	48	F	4	800 倍
5	77	F	5	512 倍
6	60	F	2	512 倍
7	56	F	20	128 倍

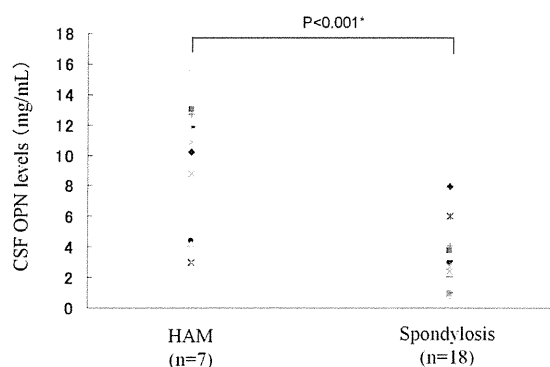


表1 HAM患者と脊椎症(対照群)の髄液オステオポンチン値の比較

HAM患者7例の髄液オステオポンチン値のmedian (mean±SD)は10.69 (9.54±4.53) mg/dLであり、対照群3.52 (3.72±3.04) mg/dLと比較して有意に高かった(P<0.01 Mann-Whitney U-test)。

D. 考案

オステオポンチンは1986年骨芽細胞から分離された分泌性酸性リン酸化糖蛋白で、サイトカインにも分類される細胞外マトリックスである。骨芽細胞、腎尿細管細胞、マクロファージ、活性化T細胞、血管平滑筋細胞、ミアクログリア、アストロサイトを含む多くの細胞によって分泌され、骨形成、動脈硬化、腫瘍、感染、炎症などの多くの病態に関与していることが知られている。マクロファージ、T細胞の増殖や遊走を誘導し、IL-12やIFN- γ 産生を促進し、IL-10の産生を抑制する。また、Th17細胞の免疫応答にも関与している。免疫性中枢神経疾患においても、多発性硬化症患者の髄液中においてオステオポンチンが有意に上昇しているとの報告がある。今回の研究ではHAM患者髄液中のオステオポンチン値が有意に上昇しているのを明らかにした。しかし、HTLV-I Tax蛋白によりオステオポンチン

遺伝子の転写活性が高まるとの報告もあり、HAM患者髄液中オステオポンチン値の上昇が中枢神経系での強い免疫応答に起因するのか、オステオポンチン産生細胞へのHTLV-I感染に起因するのかは不明である。また、HAM患者7例中3例の髄液オステオポンチン値は、対照群のオステオポンチン値上限より低く、HAM診断のバイオマーカーとしては、対照群との重なりがみられない髄液ネオプテリン値のほうが有用である。

E. 結論

HAM患者髄液中においてオステオポンチン値は有意に上昇していたが、対照群のオステオポンチン値との分離は十分ではなかった。

F. 健康危惧情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nagai M, Tsujii T, Iwaki H, Nishikawa N, Nomoto M

Cerebrospinal fluid neopterin, but not osteopontin, is a valuable biomarker for the treatment response in patients with HTLV-I-associated myelopathy

Internal Med. 52:2203-2208, 2013

2. 学会発表

岩城寛尚,辻井智明,西川典子,永井将弘,野元正弘

球麻痺型筋萎縮性側索硬化症様の症状を呈したHTLV-1関連脊髄炎の1例

第94回日本神経学会中国・四国地方会
2013年6月、松山

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
なし

ポリ硫酸ペントサン治療による HAM 患者下肢運動機能改善と
血清 sVCAM-1 値の関係

研究分担者 中村龍文、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学、准教授

研究要旨：

HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) 患者に対する新規治療としてポリ硫酸ペントサン (PPS) による治療を試み、その有効性を検討し、その機序について血清可溶性接着分子の血中濃度との関係において解析した。本治療によって痙縮の改善を基盤とした歩行時間の短縮などにみられる下肢運動機能の改善が得られた。末梢血 HTLV-I プロウイルス量・血清ケモカイン (CXCL10 および CCL-2) の有意な変化は得られなかったものの、血清可溶性 VCAM-1 (sVCAM-1) の有意な上昇と血清可溶性 ICAM-1 (sICAM-1) の上昇傾向が得られた。10m 歩行時間短縮率と血清 sVCAM-1 上昇率とは中等度の正の相関を示した。以上より、HAM に対する PPS 治療効果は上昇した血清 sVCAM-1 が生物学的アンタゴニストとして機能し、また PPS が元来持っている血流改善作用と相まって、HTLV-I 感染細胞の脊髄内浸潤の抑制に起因している可能性が考えられた。

A. 研究目的

HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) に対して現在主に施行されている副腎皮質ホルモン剤やインターフェロン α といった免疫修飾療法には、その長期間に亘る使用において多くの問題点があり、それに代わる治療法の開発が切望されている。我々は以前に HAM 患者に対してポリ硫酸ペントサン (PPS) と同じポリサルフェートの一種であるヘパリン治療を試み、その有効性を報告してきた。

しかし、長期間に亘る治療を必要としている HAM においては、その安全性において忍容性を持つかどうか不明である。そこで今回、50 年以上に亘り抗血栓薬および抗高脂血症薬としての有効性と安全性が確認されている PPS による治療を試み、その有効性と安全性を検討すると共に、その有効性の機序について血清可溶性接着分子の血中濃度との関係において解析した。

B. 研究方法

1) 対象： HAM 患者 12 例(女性 9 例：男性 3

例、年齢：49～77 歳(平均：64.5 歳)、罹病期間：3～52 年(平均：24 年、歩行可能な症例では約 21 年)、Osame による運動機能障害度 3～10 であった。既存の治療については投与方法を変更することなく併用した(表 1)。

2) 薬剤投与：

・薬剤；ポリ硫酸ペントサン注射剤 (PPS)

100

mg/ml/1A (ドイツ、ベーネ社より供与)

・投与方法；外来にて、皮下注射にて 1 週間に

1 回計 8 回投与 (初回 25 mg、2 回目 50

mg、

3 回目以降 8 回目まで 100 mg)

3) 評価項目：以下の項目について投与前から継時的に投与終了後 5 週目まで評価を行った。

A) 神経内科学的評価

a) Osame の運動機能障害度 b) 神経学的所見

c) 歩行・階段降時間

B) ウイルス学的・免疫学的評価

a) 末梢血 HTLV-I プロウイルス量 b) 血清可溶性接着分子 (sVCAM-1、sICAM-1) 値 c) 血清ケモカイン (CXCL10、CCL2) 値

(倫理面への配慮)

本臨床試験は本院倫理審査委員会の承認を得、UMIN 試験 ID (UMIN000004492) を取得し、臨床研究保険に加入し、文書によるインフォームド・コンセントを取得後、施行された。

C. 研究結果

1) 下肢運動機能の改善：表 1 に示すように、Osame の運動機能障害度で 1 段階改善を示したのは 1 例のみであったが、Modified Ashworth scale による下肢痙縮の評価では、投与前 9 例で認められた痙縮は 2 例で 2 段階、6 例で 1 段階の改善を示した。

表 1. 症例のプロファイルと運動機能障害度及び痙縮の改善

症例	性	年齢 (歳)	罹病期間 (年)	併用薬剤	運動機能障害度		下肢痙縮		改善 (Modified Ashworth Scaleによる) (+) (1段階) (2段階)
					前	後	前	後	
1)	男性	57	51	プレニロジン+1mg/日 及びリネピリン+10mg/日	6	5	(+)		●
2)	女性	62	28	(-)	10	10	(+)	●	
3)	女性	61	30	(-)	5	5	(+)	●	
4)	女性	49	29	(-)	5	5	(+)	●	
5)	男性	64	11	プレニロジン+1mg/日	5	5	(+)	●	
6)	男性	76	23	(-)	6	6	(+)	●	
7)	女性	63	15	(-)	4	4	(+)	●	
8)	女性	67	3	(-)	3	3	(+)	●	
9)	女性	77	17	(-)	5	5	(+)	●	
10)	女性	62	12	プレニロジン+1mg/日	4	4	(-)		
11)	女性	73	52	(-)	10	10	(-)		
12)	女性	63	19	(-)	4	4	(+)		●

2) 歩行/階段降時間の改善：歩行/階段降時間

短縮率 (投与前に比較しての投与終了後 1 週目および 5 週目における短縮率) で評価した)：a) 10m 歩行；それぞれ-14.2±10.3%、-12.0±7.1%であった(p=0.003、p=0.015)。b) 階段降(10 段)時間；それぞれ-15.4±10.1%、-10.8±8.2%であった(p=0.003、p=0.054)

(図 1)。

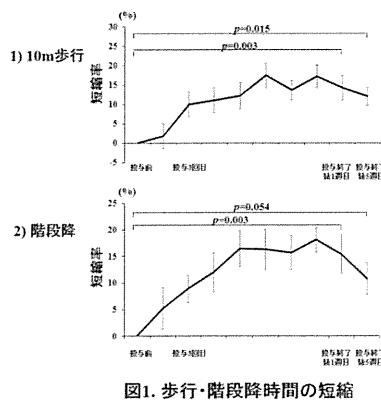


図1. 歩行・階段降時間の短縮

3) 末梢血 HTLV-I プロウイルス量の変化：末梢血単核球 10000 個あたり投与前 1268±646 コピー、投与終了後 1 週目 1153±611 コピー、5 週目 1241±694 コピーであった。投与終了後 1 週目で平均約 9%の減少を示したが、統計学的には有意な減少は得られなかった (図 2)。

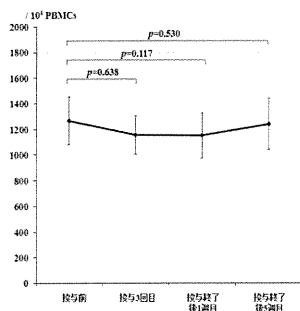


図2. 末梢血HTLV-Iプロウイルス量の変化

4) 血清可溶性接着分子および血清ケモカイン

濃度の変化：sVCAM-1 値については投与前

587±81.4、投与終了後1週目 762.2±118.6、5 週目 757±127.3 ng/ml と有意な上昇を示した (投与終了後 1 週目 p=0.002、5 週目 p=0.015) (図 3)。sICAM-1 については投

与前に比較して、有意差はないものの、上昇傾向にあった (図 3)。血清ケモカイン値については CXCL10、CCL2 共に有意な変化はなかった (図 3)。

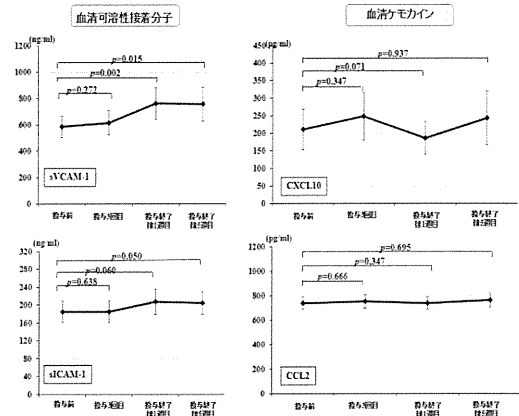


図3. 血清可溶性接着分子・ケモカインの変動

5) 10m 歩行時間短縮率と血清 sVCAM-1 上昇との関係：投与終了後 1 週目における両者の関係は中等度の正の相関を示した ($r_s=0.648$, $p=0.043$) (図 4)。

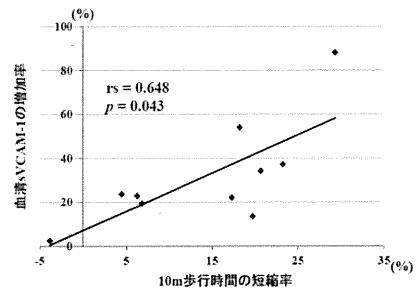


図4. 10m歩行時間の短縮率と血清sVCAM-1の増加率との関係

6) 有害事象：APTT の一過性の軽度の延長のみであった。

D. 考察

我々は以前に HAM に対してヘパリン治療の有効性を報告した (Nagasato K., et al. J Neurol Sci 1993)。しかし、HAM

では長期に亘る治療を要し、より安全な治療法の開発が望まれるところである。ヘパリノイドの一種である PPS は、50 年以上にわたり欧州では抗血栓薬および抗高脂血症薬として、また米国とカナダでは間質性膀胱炎の治療薬として販売され、その安全性においてはほぼ確立している。そこで今回 HAM に対する PPS 治療を試み、その有効性と安全性について検討した。その結果、重篤な副作用の出現なしに、歩行可能な症例での平均罹病期間が約 21 年と長かったにもかかわらず、痙縮の軽減を基盤とした下肢運動機能の有意な改善が得られた。当初に期待した末梢血 HTLV-I プロウイルス量の有意な減少は得られなかったものの、血清 sVCAM-1 値の有意な上昇と血清 sICAM-1 値の上昇傾向が観察され、興味あることに 10m 歩行時間短縮率と血清 sVCAM-1 上昇率とは中等度の正の相関を示した。これら可溶性接着分子の血中濃度が上昇した事実については PPS の新しい薬理作用として大変興味ある点であり、今後その機序についての解析を必要としている。以前、多発性硬化症における IFN- β 治療においても血清 sVCAM-1 の上昇とその治療効果との関係が報告されている。したがって、HAM に対する PPS 治療効果は上昇した血清 sVCAM-1 が生物学的アンタゴニストとして機能し、また PPS が元来持っている血流改善作用と相まって、HTLV-I 感染細胞

の脊髄内浸潤の抑制に起因している可能性が考えられた。

E. 結論

PPS は HAM に対する有望な治療薬となり得る可能性があり、今後多施設における臨床試験を実施する必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakamura T, Satoh K, Nakamura H, Yamasaki H. Intracellular cyclic adenosine monophosphate regulates the efficiency of intercellular transmission of human T-lymphotropic virus type I. Clin Exp Neuroimmunol. 2014;in press.
- 2) Nakamura T, Satoh K, Fukuda T, Kinoshita I, Nishiura Y, Nagasato K, Yamauchi A, Kataoka Y, Nakamura T, Sasaki H, Kumagai K, Niwa M, Noguchi M, Nakamura H, Nishida N, Kawakami A. Pentosan polysulfate treatment ameliorates motor function with increased serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 in HTLV-1 associated neurologic disease. J Neurovirol. 2014;Mar 27. [Epub ahead of print].
- 3) Nakamura T, Matsuo T, Fukuda T, Yamato S, Yamaguchi K, Kinoshita I, Matsuzaki T, Nishiura Y, Nagasato K, Narita-Masuda T,

Nakamura H, Satoh K, Sasaki H, Sakai H, Kawakami A. Efficacy of prosultiamine treatment in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: results from an open-label clinical trial. BMC Med. 2013;11:182.

4) Nakamura T. Prosultiamine treatment as new therapeutic strategy in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Clin Exp Neuroimmunol 2013; 4:259-260

5) Takamori M, Nakamura T, Motomura M. Antibodies against Wnt receptor of muscle-specific tyrosine kinase in myasthenia gravis. J Neuroimmunol 2013;254:183-186.

6) 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. 2013;23:133-139.

7) 中村龍文: HTLV-I関連脊髄症. 今日
の神経疾患治療指針(第2版): 415-418,
2013, 医学書院

2. 学会発表

(国内学会)

- 1) 中村龍文、松尾朋博、福田 卓、酒井英樹、佐藤克也、川上純: HTLV-I 関連脊髄症 (HAM)

に対する経口プロスルチアミン療法の有効性. 第 54 回日本神経学会学術集会、2013 年 5 月、東京.

2) 中村龍文、佐藤克也、福田 卓、川上 純. ポリ硫酸ペントサン治療による HAM 患者下肢運動機能改善と血清 sVCAM-1 値の関係. 第 25 回日本神経免疫学会学術集会、2013 年 11 月、山口.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得：
 - 1) HTLV-I 関連脊髄症の予防または治療剤(特許出願中、特願 2011-226209、PCT/JP2012/076400)。
 - 2) 排尿障害の予防・治療剤(特許出願中、特願 2011-269262、PCT/JP2012/067984)。
2. 実用新案登録 : なし。
3. その他

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の有効性評価指標に関する
多施設共同前向き臨床研究の準備研究

研究分担者 氏名 : 高嶋 博
所属機関 : 鹿児島大学神経内科
職名 : 教授

研究要旨

HAM に対して有効な新薬の開発を進めるためには、その有効性を証明する検証的臨床試験の実施（治験による）が必要であるが、HAM は希少疾患であり（全国での患者数約 3000 名）、また欧米の先進国では患者数が少ないことから、薬効を評価するための「有効性評価指標」が確立しておらず、新薬開発が進展しない大きな要因となっている。そこで本研究では、HAM に関する質の高い有効性評価指標（バイオマーカーを含む）を開発するために、前向きの多施設共同臨床研究を計画した。現在倫理審査申請中であり、次年度より本格的な調査に入る予定である。

A. 研究目的

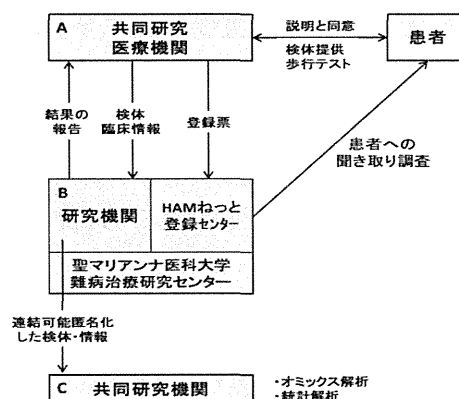
HAM の有効性評価指標を開発するために、臨床的評価指標の候補に関するデータを多施設共同で前向きに収集して生物統計学的解析を加え、臨床的評価指標としての適切さについて検討する。また、HAM 患者由来のバイオリソースを治療介入前後で前向きに収集し、これまで報告された prognostic marker 候補の測定ならびにオミックス解析を行い、臨床経過との相関性を調べることにより、prognostic marker を同定する。さらに同定されたマーカーの治療による変動について解析し、治療効果判定指標・治療効果予測因子としての有

用性について検討する。

B. 研究方法

C.

聖マリアンナ医科大学に集約される患者情報と検体の流れ



採血あるいは髄液採取

臨床情報の聞き取りはHAMねつとにて行われる予定

匿名化されたデータは北里大学薬学部・理化学研究所統合生命医科学研究センター・京都大学医学部ゲノム医学センターにて解析。

D. 倫理面への配慮

本研究の開始前に担当医師は、被験者（あるいは法定代理人）から文書による同意を取得する。同意取得に当たっては、倫理委員会の承認を受けた同意説明文書を用いて、担当医師から研究の目的、方法、プライバシーに関する遵守事項、同意しない場合でも不利益を受けないこと、同意した場合でも随時これを撤回できること、被験者の人権保護など必要な事項について被験者（あるいは法定代理人）に十分説明し、被験者の自由意思による同意を文書で得る。被験者が未成年者である場合、法定保護者からの同意を得るばかりでなく、たとえ未成年者であっても本人から同意が得られる状況においては、未成年者本人からも文書で同意を得る。

E. 研究結果

本年度は本臨床研究の準備を行い、現在当大学の倫理審査委員会に申請中である。

F. 考案

多施設による検討であるが直接ききとりがはいることから情報の均質性がはかれると思われる。

G. 結論

有効性指標の早期の発見が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yuan J, Higuchi Y, Nagado T, Nozuma S, Nakamura T, **Matsuura E**, Hashiguchi A, Sakiyama Y, Yoshimura A, **Takashima H**. Novel mutation in the replication focus targeting sequence domain of DNMT1 causes hereditary sensory and autonomic neuropathy 1E. *J Peripher Nerv Syst.* 2013 Mar; 18(1): 89-93.
2. Yuan J, **Matsuura E**, Higuchi Y, Hashiguchi A, Nakamura T, Nozuma S, Sakiyama Y, Yoshimura A, Izumo S, **Takashima H**. Hereditary sensory and autonomic neuropathy type IID caused by an SCN9A mutation. *Neurology.* 2013 Apr. 80(18):1641-9
3. Satoshi Nozuma , **Eiji Matsuura**, Toshio Matsuzaki, Osamu Watanabe, Ryuji Kubota, Shuji Izumo, **Hiroshi Takashima**, Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy / tropical spastic paraparesis *PLOS ONE* 2014 May <in press>

2. 学会発表

国内学会

1. 野妻智嗣, 松浦英治, 松崎敏男, 渡邊修, 久保田龍二, 出雲周二, 高嶋博
家族性 HAM の臨床的解析 2013 年 5

- 月 31 日 第 53 回日本神経学会 東京
2. 松浦英治, 野妻智嗣, 松崎敏男, 渡邊修, 久保田龍二, 出雲周二, 高嶋博
過去 10 年間に当院に入院した連続 HAM 症例の臨床的解析 2013 年 5 月 31 日 第 53 回日本神経学会 東京
 3. 家族性 HAM の臨床的解析 野妻智嗣, 松浦英治, 松崎敏男, 渡邊修, 久保田龍二, 出雲周二, 高嶋博 第 6 回 HTLV-1 研究会 2013 年 8 月 24 日東京国際学会

1. Clinical features of familial HAM/TSP Satoshi Nozuma, Eiji Matsuura, Toshio Matsuzaki, Osamu Watanabe, Ryuji Kubota, Shuji Izumo, Hiroshi Takashima 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses 2013 年 6 月 28 日 Montreal
2. Inflammation with HTLV-1-specific CTLs occurs in the spinal cord of HTLV-1 carriers and the brain of the patients with HAM/TSP Eiji Matsuura¹, Satoshi Nozuma¹, Toshio Matsuzaki², Osamu Watanabe¹, Ryuji Kubota², Shuji Izumo², Hiroshi Takashima 16th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses 2013 年 6 月 28 日 Montreal
3. Exome sequencing identifies novel rare variants in human T-cell leukemia virus type-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Satoshi Nozuma Eiji Matsuura, Yujiro Higuchi Junhui

Yuan, Yusuke Sakiyama, Akihiro Hashiguchi, Yuji Okamoto, Akiko Yoshimura, Toshio Matsuzaki, Jun Mitsui, Hiroyuki Ishiura, Yuji Takahashi, Jun Yoshimura, Koichiro Doi, Ryuji Kubota, Shinichi Morishita, Shoji Tsuji, Shuji Izumo, Hiroshi Takashima The 63rd Annual Meeting of the American Society of Human Genetics 2013 Oct Boston

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)
なし

沖縄県における HTLV-1 関連脊髄症（HAM）患者の実態および治療に関する検討

研究分担者 氏名 : 渡嘉敷 崇
所属機関 : 琉球大学大学院医学研究科
循環器・腎臓・神経内科学
職名 : 助教

研究要旨：1992 年 1 月より 2013 年 1 月 20 日までに当科で診断治療をした HAM 患者は 21 例（男性 9 例，女性 12 例）で，そのうち現在も通院中の症例は 14 例である．14 例の内訳は男性 6 例，女性 8 例で発症時年齢は 47.2 ± 10.6 歳ある．初診時における納の運動障害重症度は 4.7 ± 1.9 であった．治療ではステロイドを使用した症例が多く，14 例中 12 例で経口プレドニゾンが使用され，5 例はステロイドパルス療法を施行していた．運動機能や感覚障害の改善など治療が有効と判断された症例は 9 例であった．しかしながら，運動機能に関して納の運動障害重症度で 1 ランク以上の改善を得られた例はなかった．ステロイド治療およびインターフェロン療法，アリナミン療法の適応選択，治療効果判定などに今後の課題があった．

A. 研究目的

1986 年，納らにより HAM の疾患概念が提唱され，以降 HAM の病態は明らかにされつつある．しかしながら根本的治療や治療方針に関しては未だ確立されていない．

南九州や沖縄県で HTLV-1 感染者数が多い事が知られており，現在の沖縄県における HAM の患者数を把握し，県内各医療機関を縦断したネットワークを構築する事が今後の治療法の確立に向けて必要な時期にきていると考えられる．

当科で診断・治療を行った HAM 患者の実態をまとめ，これまでの治療法を検討する．

B. 研究方法

①実態調査：現在および過去の診療患者数と当科における過去 5 年間における

HAM 新規発症（診断）者数、年齢、性別、合併症、罹病期間、経過、重症度、検査データ、治療内容について調査する．

②当科における HAM 治療法について

当科でこれまでにを行った HAM に対する治療の内，主な以下の治療法について検討する．

- ア．ステロイド治療
- イ．アリナミン静注療法
- ウ．インターフェロン療法
- エ．下肢痙縮に対するボツリヌス治療

（倫理面への配慮）

現在当科への通院がなく，カルテ検索が可能な症例についてはカルテのみを参照とし発症時年齢，重症度，治療内容および効果について検索した．現在通院中の症例については治療選択にあたって本人からの同意を得て，治療を行った．

C. 研究結果

カルテ検索が可能な 1992 年 1 月より 2013 年 1 月 20 日現在までに当科で診断、治療を行った症例は 21 例(男性 9 例, 女性 12 例)であった。そのうち現在も当科へ通院・入院などの治療継続中の症例は 14 例である。過去 5 年間(2007 年 4 月 1 日から 2013 年 1 月 20 日)で新たに HAM と診断した症例は 6 例(内, 現在通院中は 5 例)であった。

以下, 現在当科通院中の 14 例について性別, 発症時年齢, 重症度, 治療内容および治療効果について述べる。

14 例の内訳は男性 6 例, 女性 8 例で発症時年齢は 47.2 ± 10.6 歳ある。初診時における納の運動障害重症度は 4.7 ± 1.9 であった。

<治療について>

14 例中 12 例で経口プレドニゾロンが使用され, 5 例はステロイドパルス療法を施行された。運動機能や感覚障害の改善など治療が有効と判断された症例は 9 例であった。しかしながら, 運動機能に関して納の運動障害重症度で 1 ランク以上の改善を得られた例はなかった。インターフェロン療法については 14 例中 2 例に治療歴があり, 1 例は現在も継続中である。当科受診 1 年以内の 2 症例についてはアリナミン静注療法を施行した。運動機能に関して納の運動障害重症度で grade 1 以上の改善は得られていないが, 自覚的に「足が軽く感じる」, 感覚障害の軽減などが得られた。

補助的な治療としてビタミン C, 塩酸チザニジン, 芍薬甘草湯, イブジラストなどを使用している。

また, 平成 23 年度に罹病期間 20 年で杖歩行可能であるが下肢痙縮により歩行バランス悪化を認めボツリヌス療法を実施した症例はリハビリテーション併用によ

りボツリヌス治療前とほぼ同程度の歩行機能が維持できていたため, 本人の希望により, 本年度にボツリヌス治療は実施しなかった。

D. 考案

1994 年の旧厚生省研究班の調査では沖縄県で HAM 確診例は 80 例であった。

過去 5 年間で当科だけでも 6 例の新規発症患者がおり県全体の患者数は増加している可能性がある。当科での治療例についてはステロイドが主流で 14 例中 12 例に経口プレドニゾロンが使用され, 5 例はステロイドパルス療法を施行された。ステロイド治療による何らかの効果は 8 例に認めたが, 運動機能に関しては納の運動障害重症度で 1 ランク以上の改善は得られていない。納の運動障害重症度で 4 ないし 5 のランクの患者では改善点はそのランクを超えない事が多く, 治療効果判定には別の評価尺度が必要と思われる。インターフェロン療法に関しては現在も継続中のものは 1 例であった。プロウイルス量が高く, 比較的運動障害度の低～中等度の症例に関しては適応と考えられる症例もいるが, 通院で長期にわたる治療になるため, 通院自体の負担や副作用, 高額な医療費負担などの問題があり, 適応と考えられる全ての症例への導入は困難な側面がある。

アリナミン静注療法は長崎大学中村らにより提唱されている治療法である。当科では 2 例に実施したが異常感覚の軽減や足の動きが軽く感じられるなどの効果が得られた。特記すべき副作用はなく安全に実施できる治療法として今後当科でも実施症例を重ねていきその効果および適応症例について検討していきたい。

HAM 患者の慢性期の運動機能障害として下肢痙縮の問題があり, 昨年度は 1 例