

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、H26 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。当科外来にてフォローしている HAM は 7 例である。最近当科に入院した 1 例の HAM 疑い症例(50 歳代、女性)については現在精査中である。外来フォロー中の 1 例(プレドニン 5mg/日を内服していた。)が、昨年尻もちをつき腰椎圧迫骨折を起こした。他院に入院し整形外科にて固定術を施行し、リハビリテーションを行い退院した。対麻痺の状態であるが、現在は車いすからベッドに家族が介助して移動している。その他の症例も少量のステロイドを内服しているものが多いが、5 例が車いすで家族が付き添い受診しており、昨年同様に 2 例は歩行しており今後とも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は、2 例の HAM の診療を継続して行っているが車いすでの受診である。4 名が「HAM ねっと」に登録している。本研究の抗 CCR4 抗体による治験については、宮城県など東北地方から主任研究者の医療施設(川崎市)へ通院することがなかなか困難であるが治験情報を周知し、また症例を集積する努力をさらに続けたい。

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、最近は都市部でも症例が増加も指摘されている。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 症例の診療を継続してきた。本報告では当科における H26 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 68 歳男性で、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。家族歴では HTLV-I 抗体は、妻、長男、次男、長女が陽性であるが、これまでのところ HAM など HTLV-I 関連疾患のは省はみられない。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。また残尿量も 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 年間も著変はなかった。

症例 2 は 70 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 年間も特に著変はみられなかった。

症例 3 は、64 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きた。

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。

昨年、尻もちをつき腰椎圧迫骨折を起こした。他院に入院し整形外科にて椎体固定術を施行し、その後別のリハビリ施設で理学療法を行い、最近退院した。対麻痺の状態が続いているが、現在は家族が介助し車いすからベッドへ移動している。

症例4は51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、

排尿障害(頻尿、排尿困難感あり)があるが、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。

症例5は72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。4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。最近を受診がない。

症例6は、51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。昨年と著変ない。

症例7は、56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ぴりぴりとした痛み、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、プレドニゾロン内服を 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、退院後はプレドニゾロン漸減している。

(3) 福島県いわき市の関連施設の HAM 症例
昨年同様に、2 例の HAM (70 歳代及び 60 歳代の女性) を診療している。新規症例はなかった。2 例とも車いすで受診し、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当科でフォロー中の多発性硬化症 (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をすべく準備を続けている。

(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。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。そのうち 2 例は歩行可能であり抗 CCR4 抗体の治験の候補者になりうるが、川崎市の主任研究者の医療施設への通院はなかなか困難な状況である。

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、症例 3 のように尻もちを契機にした脊椎圧迫骨折や転倒による脊椎や大腿骨骨折にさらに注意が必要である。

本疾患の根本的な治療を開発し、発症早期から開始することが重要であり、抗 CCR4 抗体の治験について関連施設をはじめ周辺地域に周知し、さらに症例の集積に努めたい。

E. 結論

東北大学神経内科では、現在 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、現在の治療では残念ながら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必要である。抗 CCR4 抗体の治験に参加可能な早期の HAM 症例を集めるために、周辺施設へのさらに周知していく必要がある。

F. 健康危惧情報

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

HAM 患者におけるステロイド治療の有効性に関するデータベースの構築

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：前年度は、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、有効性についてカルテベースに後ろ向きに検討した。結果としては、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。よって、今年度は症例数を増やすと共に、さらなるエビデンス確立のため前向きの観察研究も追加した。傾向としては前年度と同じであったが、有意差を出すためには未だ症例数が不十分であったので、今後は多施設間で症例を蓄積し共同解析を行うと共に、前向きの観察研究も継続していく。

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、これらを明らかにするために、前年度は後ろ向き研究を行ったが、有意差を出すためには症例数が不十分であった。今年度は症例数の増加を図ると共に、さらなるエビデンス確立のため前向きの観察研究も追加した。

B. 研究方法

2009 年 1 月から 2014 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パルス療法や内服を継続的行われた症例を集積し、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）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

Table 1. OMDS の変化

	改善	不変	悪化
ステロイド治療継続群	5名 (42%)	6名 (50%)	1名 (8%)
INF治療継続群	6名 (43%)	6名 (43%)	2名 (14%)

ステロイド使用例の 42% (12 例中 5 例：内、前向きは 2 例中 1 例) に OMDS の改善が認められた。悪化は 1 例だけであった (Table 1)。プロウイルス量はステロイド投与にて減少する傾向にあったが (Fig1)、臨床症状の改善とは必ずしも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若干の低下傾向を認めた (Fig2)。

Fig 1. HTLV-1 provirus量の比較

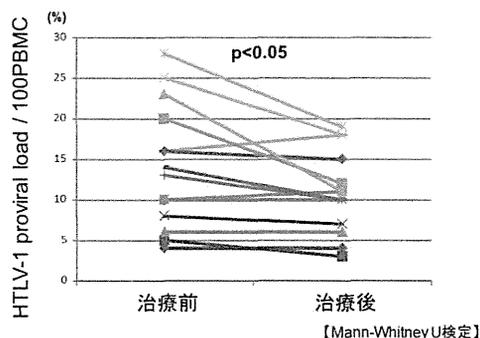
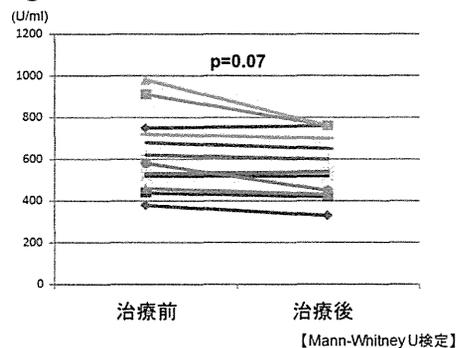


Fig 2. 血清sIL-2R発現量の比較



IFN 1 クール (3 回/週 10 週)を投与された症例の 43% (14 例中 6 例：内、前向きは 2 例中 1 例) に、OMDS の改善が認められた。2 例に悪化が認められた (Table 1)。プロウイルス量は減少する傾向にあったが (Fig3)、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 IFN 投与では低下傾向は認められなかった (Fig4)。

Fig 3. HTLV-1 provirus量の比較

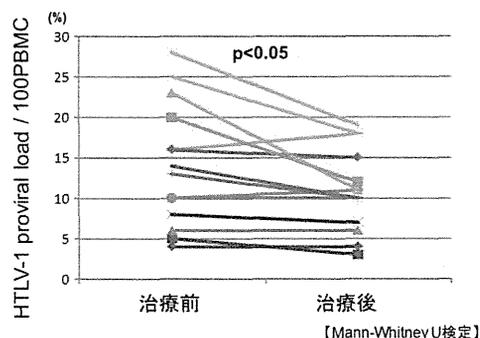
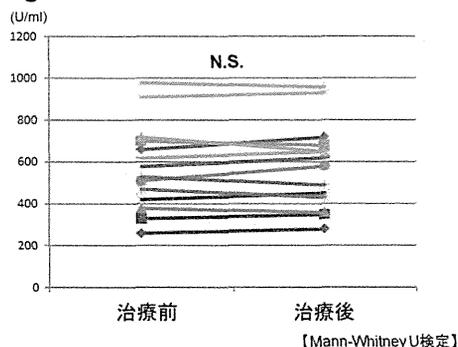


Fig 4. 血清sIL-2R発現量の比較



D. 考案

IFN もステロイドも有効率は 40%程度であり、従来の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。一方で、ステロイド使用例も IFN 使用例も症状が悪化する症例が認められたが、これらの症例の症状悪化は下肢痙性の低下が主因であった (data not shown)。HAM が発症し長期にわたると下肢の筋力低下が出現し、その時期になると、下肢の痙性で筋力を代償し立位支持するようになる症例がしばしば認められる。このような症例に、HAM の症状改善 (→下肢痙性の軽減) を行うと立位支持が困難となる場合がある。上記の悪化例はそれに該当しており、OMDS としては悪化になるが、実際の HAM の病態としては (脊髄の炎症が) 改善していると推察される。

プロウイルス量は、INF 或いはステロイド使用時の疾患活動性の指標としてある程度は有効と考えられたが、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た。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。

今回の研究で、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。しかしながら、統計解析を行う上では単一施設での症例の蓄積では限界があるため、今後は多施設間で情報を共有し共同解析を行う。また、今後はさらなるエビデンス確立のため、前向きの観察研究も継続する。

E. 結論

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。しかしながら、単一施設では有意差を出すには症例数が不十分であるため、今後は多施設間で症例を蓄積し共同解析を行う。今後はさらなるエビデンス確立のため、前向きの観察研究も行っていく。

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. 学会発表

<学会発表>

1. 竹之内徳博、上野孝治、荀潤澤、田中正和、藤澤順一: 樹状細胞を介した HTLV-1 感染モデルの構築と薬剤スクリーニングへの応用: 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会 第 26 回日本神経免疫学会学術集会、2014,9,6 金沢 (口演) (第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会 第 26 回日本神経免疫学会学術集会 合同学術集会 合同プログラム集 p38)

2. 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 HTLV-1 感染モデルの構築：第 55 回日本神経学会学術大会、2014,5,23 福岡（口演）（第 55 回日本神経学会学術大会プ

ログラム・抄録集 p519)

- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
該当無し

HTLV-I 関連脊髄症（HAM）臨床像の検討

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 : 特任教授

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 :

当科に入院した HAM 患者の臨床像を検討した。7 例の HAM 患者は痙性対麻痺と典型的な HAM の症状であったが、1 例は球麻痺症状を初発としており筋萎縮など ALS 症状を呈していた。本症例は ALS としては進行が遅く、ステロイド治療により反応した。このため HAM 発症機序と同じく免疫学的機序により運動神経細胞が傷害され ALS 様の症状を呈したものと考えられた。

A. 研究目的

HTLV-I 関連脊髄症（HAM）は主に胸髄が傷害されることにより、痙性対麻痺、膀胱直腸障害をきたす神経疾患である。HAM 患者の多くは、緩徐進行性の経過をとり、両下肢腱反射亢進、バビンスキー反射陽性、排尿障害を呈する。このように均一的な神経所見を呈する以外に、頸髄病変を主徴とする急速進行例などが報告されている。今後、POC 臨床試験等で薬剤開発の方向性を決定する際に HAM 患者内での responder 集団を選別しなければならないかもしれない。このため、バイオマーカーを含めて HAM 患者の臨床像を検討することは重要である。今回、当科で経験した非典型例を中心に HAM 患者の臨床像を報告する。

B. 研究方法

当科に入院した HAM 患者の臨床像を検討した。その内の 1 例は入院時筋萎縮性側索硬化症（ALS）と診断されていた。

（倫理面への配慮）

解析にあたり、得られたデータは連結可能匿名化し個人情報の保護に留意した。

C. 研究結果

対象とした典型的 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。ALS 様の臨床症状を呈した 1 例は 52 歳女性で、40 代に構音障害で発症。症状は緩徐進行、50 歳で嚥下性肺炎を併発した。

当科初診時は球麻痺に加えて、四肢筋萎縮、線維束性収縮、下肢痙性、四肢腱反射亢進、両側バビンスキー反射陽性を認めたが、感覚障害は認めず ALS として矛盾しない所見であった。しかし、頻尿、便秘と膀胱直腸障害をみとめ、ALS には進行が緩徐であり、末梢血 HTLV-I プロウイルス DNA 量 498 copies/104 PBMCs、髄液抗 HTLV-I 抗体価 128 倍、髄液ネオプテリン値 143.17 pmol/mL と上昇していたため ALS-like HAM と診断した。ステロイドパルス療法、その後のステロイド内服治療により、構音障害、筋力の改善を認めた。

D. 考案

表 1

	Matsuzaki et al. (n=5)	Vernant et al. (n=4)
Age at onset (years)	Mean: 52.2	49-77
Course (years)	Time to abasia: Mean:5	Not reported
Bulbar palsy	2/5	2/4
Fasciculation in tongue	3/5	Not reported
Muscular atrophy in extremities	5/5	4/4
Hyperreflexia	5/5	4/4
Babinski index	4/5	Not reported
Sensory disturbance	4/5	0/4
Autonomic disturbance	4/5	1/4
Anti-HTLV-I antibody in CSF	5/5	Not reported
Anti-HTLV-I antibody in serum	5/5	4/4
Effect of steroid therapy	Improved in 2/3 treated patients	Not reported

ALS 様の臨床症状を呈する HAM は以前より報告されている (表 1) (Matsuzaki: J Neurovirol 6: 544-548, 2000)、(Vernant: HTLV-1 and the Nervous System. Roman G, Vernant JC, Osame M. Eds. Alan R. Liss Inc, New York, 1989: 361-365)。HAM と ALS の単なる合併の可能性もあるが、本症例は進行が遅く、ステロイド治療に反応していることより、HAM 発症機序と同じく免疫学的機序により運動神経細胞が傷害され ALS 様の症状を呈したものと考えられた。

E. 結論

7 例の HAM 患者は痙性対麻痺と典型的な HAM の症状であったが、1 例は球麻痺症状を初発とする ALS 症状を呈していた。

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

Ando R, Nishikawa N, Tsujii T, Iwaki H, Yabe H, Nagai M, Nomoto M
HTLV-I-associated Myelopathy with Bulbar Palsy-type Amyotrophic Lateral Sclerosis-like Symptoms: A Case Report
Internal Med. in press

2. 学会発表

安藤利奈, 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 関連脊髄症の 1 例
第 55 回日本神経学会学術大会、
2014 年 5 月、福岡

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

HAM に対するポリ硫酸ペントサンによる新規治療法の開発に向けて

研究分担者 氏名 : 中村龍文

所属機関 : 長崎国際大学 人間社会学部・社会福祉学科

職名 : 教授

研究要旨 :

昨年度、HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) 患者に対するポリ硫酸ペントサンナトリウム (NaPPS) による治療を試み、その有効性を検討した結果、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の下肢運動機能の改善が得られた。さらに血清可溶性 VCAM-1 (sVCAM-1) の有意な上昇がみられ、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。このことにより HAM に対する NaPPS 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 NaPPS 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。本年度は、これらの成績を踏まえ、本薬剤による第 II 相臨床試験を立案し、本試験を開始した。

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ナトリウム (NaPPS) 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。昨年度、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 NaPPS による治療を試み、その有効性と安全性を検討した結果、本治療によって重篤な有害事象の出現なしに、痙縮の改善を基盤とした歩行時間の短縮などの下肢運動機能の改善が得られた。さらに血清可溶性 VCAM-1 (sVCAM-1) の有意な上昇がみられ、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。このことにより HAM に対する NaPPS 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 NaPPS 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。本年度は、これらの成績を踏まえ、本薬剤による HAM に対する新規治療法の開発を目指して、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) による指導のもと本薬剤による第 II 相臨床試験を立案し、PMDA への試験届を提出後、本試験を開始した。ここではその概要について述べる。

B. 研究方法

- 1) 試験の標題: HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) 患者を対象とした NaPPS の探索的臨床試験
- 2) 試験の目的: HAM 患者を対象に NaPPS の皮下投与における有効性及び安全性を検討する。
- 3) 対象: 本試験参加について自由意思による文書同意が得られた HAM 患者を対象に、試験薬投与前にスクリーニング検査を実施し、選択基準を満たし、除外基準に抵触せず、本試験への参加が適格と判断された者を被験者とした。

4) 試験薬:

被験薬: 1 アンプル (1mL) 中に NaPPS100mg を含有する注射製剤

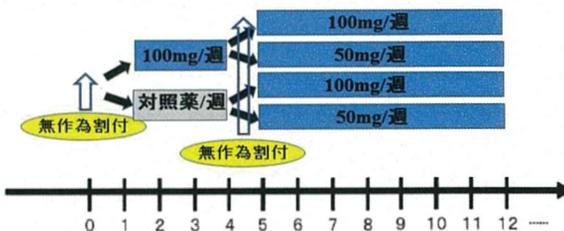
対照薬: 日本薬局方生理食塩水

5) 試験デザイン: 図 1 参照。

対照薬比較試験期間: 初回投与時より 4 週間、NaPPS100mg/日又は対照薬を毎週 1 回、上腕皮下に投与する。

用量反応試験期間: 5 回目投与時より 8 週間、NaPPS100mg/日又は 50mg/日を毎週 1 回、上腕皮下に投与する。

図 1. 試験デザイン



6) 評価・観察項目: 図 2 参照。

1. 有効性の評価:

1) 神経学的所見

- ① 運動機能障害度
- ② 痙縮
- ③ クロウズス 他

2) 歩行テスト:

- ① 10m歩行時間
- ② 6分間歩行距離 (含2分間歩行距離)
- ③ Time Up & Go

3) ウイルス学的評価 (血清および髄液):

HTLV-I プロウイルス量、HTLV-I 抗体価

4) 免疫学的評価 (血清および髄液):

1. 末梢血:

リンパ球幼若化試験

2. 血清および髄液:

- ① サイトカイン;
IFN- γ 、IL-4
- ② ケモカイン;
CXCL10、CCL2、CXCL9、CXCL11
- ③ 可溶性 IL-2R
- ④ 可溶性接着分子;
sVCAM-1、sICAM-1
- ⑤ ネオプテリン

5) 電気生理学的評価:

H/M 比、中枢運動神経伝導速度、F 波

6) 膀胱機能検査:

N-QOL スコア、OABSS スコア

2. 安全性の評価:

有害事象の確認

投与終了後4週間を観察期間とした。

図2. 評価・観察項目

	2次末梢生体組織検査												末梢末梢生体組織検査												観察期間				
	-2週		0週		1週		2週		3週		4週		5週		6週		7週		8週		9週		10週		11週		12週		
	スクリーニング		(初回投与)																						(最終投与)				
入局/外発	入局1日目	入局2日目	外発	外発	外発	外発	外発	外発	外発	外発	外発	外発	外発	外発	外発	外発	外発	外発	外発	外発	外発	外発	外発	外発	外発	外発	外発	外発	外発
神経学的所見	●	●																											
運動機能障害評価(運動機能障害スコア)	●	●																											
深部腱反射、病的反射、痙攣、筋力、感覚、歩行状態、クローヌス	●	●																											
下肢運動機能検査	●	●																											
10m歩行時間	●	●																											
6分歩行距離(2分間歩行距離)	●	●																											
アプゾンドゴースト	●	●																											
血液生化学的検査	●	●																											
HAM値	●	●																											
末梢神経伝導検査	●	●																											
尿	●	●																											
腎臓機能検査	●	●																											
N-QDLスコア	●	●																											
CASSスコア	●	●																											
ウイルス学的検査	●	●																											
末梢血HTLV-Iプロウイルス量	●	●																											
末梢血HTLV-I抗体価	●	●																											
末梢血HTLV-I抗体価	●	●																											
末梢血HTLV-I感染細胞数	●	●																											
免疫学的検査	●	●																											
末梢血リンパ球活性化試験(PHA response)	●	●																											
末梢血サイトカイン(①IFN-γ ②IL-4)	●	●																											
末梢血IL-2R	●	●																											
末梢血sVCAM-1	●	●																											
末梢血sICAM-1	●	●																											
末梢血IL-2R	●	●																											
末梢血sVCAM-1	●	●																											
末梢血sICAM-1	●	●																											
治療投与			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
血中末梢末梢末梢			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
有害事象の確認			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

(倫理面への配慮)

本臨床治験は本院臨床治験長崎大学病院治験審査委員会の承認を得(PPS-H-201)、UMIN 試験 ID (UMIN000015587) を取得し、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. 研究結果と考察

平成26年11月4日より第1例目のエントリーが開始され、以後順調に本治験は進行中である。

我々は昨年度、HAM患者に対してヘパリノイドの一種であるNaPPS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、重篤な有害事象の出現なしに、歩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NaPPS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。いずれにせよ、HAMに対するNaPPS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NaPPS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。これらの成果を踏まえ、本年度は第II相臨床治験を開始した。本治験の結果を待ち、その成果を踏まえ、切れ目なく第III相治験に移行していく予定である。

D. 結論

HAM 患者に対する NaPPS による第 II 相臨床
治験を開始した。

E. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T,
Horai Y, Nakashima Y, Arima K, Nakamura T, Koji T,
Kawakami A. Direct infection of primary salivary
gland epithelial cells by HTLV-I that induces the niche
of the salivary glands of Sjögren's syndrome patients.
Arthritis Rheumatol. 2015;in press.

2) 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;5:209-215.

3) 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;20:269-277.

4) 中村龍文: 瘧性対麻痺 (HAMを含む)。今日
の治療指針: 897-899, 2015, 医学書院。

2. 学会発表

(国内学会)

1) 中村龍文: HTLV-I関連脊髄症に対する新しい
治療戦略の開発に向けて。合同シンポジウ
ム「感染と神経免疫」、第19回日本神経感染症
学会/第26回日本神経免疫学会 合同学術集会、
2014年9月、石川。

(国際学会)

1) Tatsufumi Nakamura. Perspectives of HAM/TSP
treatment. XII International Symposium of HTLV-I
in Brazil. Dec, 2014, São Paulo, Brazil.

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、(日本)特願 2013-538578、(米国)
14/351, 242、(欧州)12840392. 0.

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

家族内発症患者と孤発発症患者の比較検討を通じて HAM の病態を明らかにする研究
—急速進行する HAM 患者の臨床経過の特徴—

研究分担者 氏名 : 高嶋博
所属機関 : 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学
職名 : 教授

研究協力者 氏名 : 松浦英治
所属機関 : 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学
役職 : 講師

研究要旨： HTLV-1 関連脊髄症 (HAM/TSP) の発症を促進する因子として HLA や遺伝子多型な数々の宿主因子が報告されてきた。これは HAM の発症に遺伝的背景があることを示しており HAM を発症しやすい家系が存在することを意味している。今回我々は、家系内に HAM を複数発症している症例（家族性 HAM）の臨床情報、遺伝情報を検討することで HAM 発症因子発見につながる臨床的特徴を明らかにすることとした。比較検討するために 124 例の孤発性 HAM 患者の臨床情報を解析し、家族性 HAM と比較した。その結果、家族性 HAM は孤発性に発症した HAM（孤発性 HAM）に比べて発症年齢が低く、さらに家族例のなかでは兄弟発症例よりも親子発症例のほうが発症年齢が低かった。この急速進行する HAM の特徴を明らかにするために孤発性 HAM 症例における急速進行例と緩徐進行例の違いを明らかにした。その結果、発症後、急速進行の経過を取る例は家族例で 10%前後だったのに対して孤発例は 28%であった。HAM の急速進行例は男女を通じて若年層から存在し、年齢とともに徐々に増え、特に高齢男性が急速に進行する割合が高いことが明らかとなった。男女の HAM 患者の発症年齢の比較からは女性への水平感染を示唆する所見はえられなかった。

A. 研究目的

HTLV-1 感染による脊髄症；HTLV-1 関連脊髄症 (HAM/TSP) の発症因子として HLA や遺伝子多型を含む数々の宿主因子が報告されてきた。これは HAM の発症に遺伝的背景があることを示しており HAM を発症しやすい家系が存在することを意味している。今回我々は、家系内に HAM を複数発症している症例（家族

性 HAM）の臨床情報、遺伝情報を検討することで HAM 発症因子を明らかにすることとした。

B. 研究方法

1987 年から 2012 年までに鹿児島大学に登録された 744 例の HAM 患者のうち、家系内に HAM を複数発症している 40 症例（家族性 HAM）

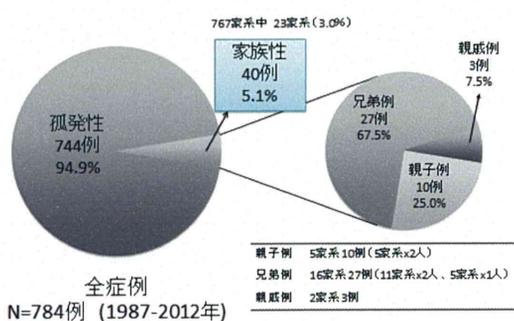
の臨床情報を検討する。家族性 HAM の臨床的特徴は鹿児島大学に入院した孤発性 HAM124名の臨床データと比較する。

(倫理面への配慮)

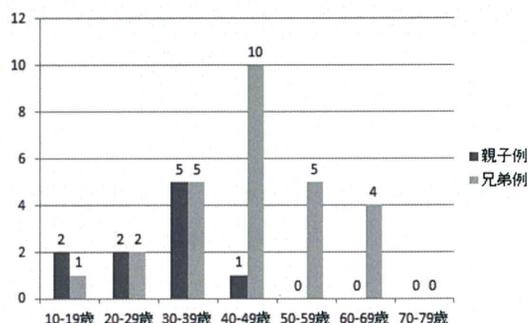
本研究は「疫学研究に関する倫理指針」(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)を遵守し、当大学の倫理審査委員会による審査会により承認されている。

C. 研究結果

結果1: 家族性HAMの頻度



結果4: 親子例は兄弟例よりも発症年齢が低い



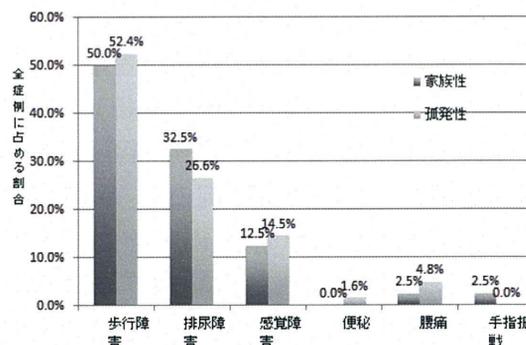
家族性 HAM (55.6 才) は孤発性 HAM (61.8 才) に比べて発症年齢が低く、さらに、この傾向は家族性 HAM のうち親子発症例は兄弟発症例よりも低いことが判明した。

家族例と孤発例 HAM の初発症状の違いはなかった (結果5)。

結果2: 患者背景の違い

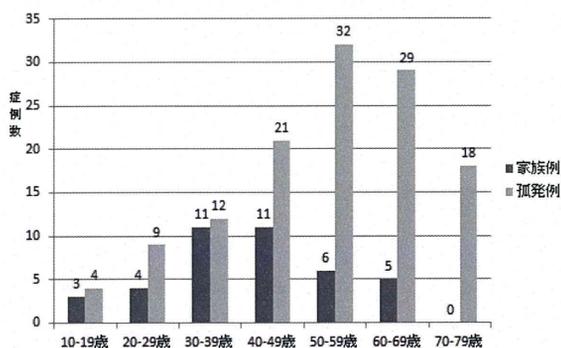
	家族性 (N=40)	孤発性 (N=124)	P
性別男性/女性	7/33	31/93	NS
	どちらも女性が多い		
年齢 (mean ± s.d., range)	55.6 ± 13.0 (23-79)	61.8 ± 12.5 (15-83)	0.008
発症年齢 (mean ± s.d., range)	41.3 ± 13.9 (14-65)	51.6 ± 15.9 (13-78)	<0.001
観察期間 (mean ± s.d., range)	14.0 ± 11.4 (1-49)	10.2 ± 9.6 (0-45)	0.026

結果5: 初発症状に差はない



検査データでは髄液中の蛋白に差があった (結果6)。

結果3: 家族性HAMは発症年齢が早い



結果6: 検査データの違い

	家族例	孤発例	P
HTLV-1抗体価 (PA法)			
血清	20,787 ± 31,004 (256-131,072) (N=37)	31,009 ± 36,075 (256-131,072) (N=109)	0.126
髄液	2,3085 ± 11,934 (2-65,536) (N=30)	672 ± 1274 (4-8,192) (N=111)	0.439
髄液			
細胞数 (/mm ³)	3.0 ± 2.5 (1.0-9.7) (N=25)	5.7 ± 10.0 (1-82) (N=109)	0.199
蛋白 (mg/dl)	29.9 ± 9.4 (7-47) (N=22)	42.5 ± 19.3 (18-127) (N=109)	<0.001
ネオプテリン (pmol/ml)	83.2 ± 118.1 (3-484.6) (N=18)	38.3 ± 56.8 (4-321.7) (N=35)	0.142

観察期間は家族性 HAM の方が長い（結果1）にもかかわらず家族性 HAM の方が OMDS 平均でみると孤発性 HAM よりも軽症であった（結果7）。

結果7

	家族性 (N=40)	孤発性 (N=124)	P
納の運動機能障害度 mean, median, range	4.4, 4.5 (0-10)	5.3, 5.0 (0-11)	0.084
Grade 6以上	12 (30.0%)	38 (30.7%)	NS
観察期間 (mean ± s.d., range)	14.0 ± 11.4 (1-49)	10.2 ± 9.6 (0-45)	0.026

従来高齢発症 HAM は急速に進行することが経験的に知られており、中川らが行った HAM 患者の臨床症状研究でも指摘されている。このため孤発性 HAM の平均年齢が高いことが高い重症度に寄与していると考え急速進行する HAM の割合を検討したところ、確かに孤発例 HAM では優位に急速進行例が多いことが明らかとなった。この、年齢と急速進行の関係が家族性に関係なく存在する関連かを検討するために連続入院孤発例 HAM124 症例について急速進行とそれ以外（緩徐進行）に分けて検討した。

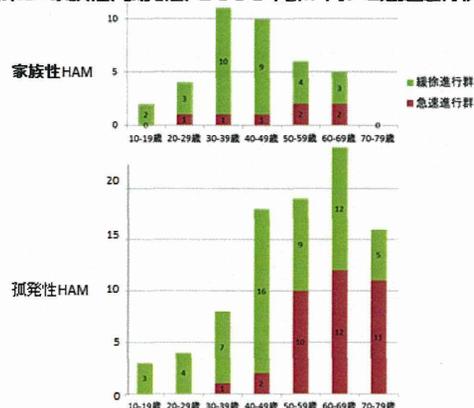
結果8: 急速に進行する患者の割合

	家族性 (N=40)	孤発性 (N=124)	P
急速進行群	4 (10.0%)	35 (28.2%)	0.019
発症から車イスまで (mean ± s.d., range)	18.3 ± 12.3 (7-50) (N=12)	10.0 ± 10.4 (1-45) (N=38)	0.025

急速進行例：観察期間2年の間にOMDSで3段階以上進行した症例

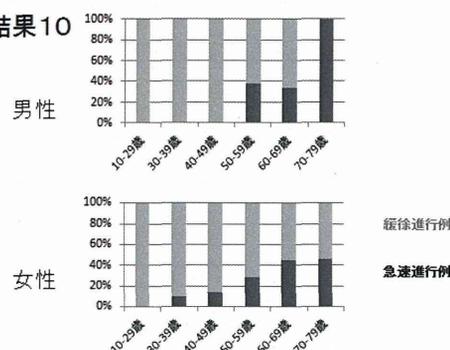
その結果年齢依存性に急速進行例が増えることがあきらかとなった。

結果9: 家族性、孤発性、どちらも年齢が高いと急速進行例が多い



従来から、高齢者は筋骨格系が弱いため進行が早く見える、と言う考え方もあったため、この推察が正しいか明らかにするために男女別の検討を行った。その結果、HAM 発症年齢は男性 54.8 才であるのに対して女性は 50.6 才（有意差無し）とむしろ男性の方が高齢で発症していた。

結果10



また、男女に於ける急速進行例の割合は、男性 VS 女性 32.3% vs 26.9% (NS) とむしろ男性に急速進行例が多い傾向にあった（有意差無し）。さらに年代別に評価したところ男性高齢者が急速進行する傾向が高いことがあきらかとなった（結果10）。

一方、急速進行する症例の生体サンプルデータの解析結果から急速進行例では髄液中のプロウイルス量が低いことが明らかとなった（結果11）。

結果11 急速進行する例の特徴

	急速進行群	緩徐進行群	P
HTLV-1抗体価 (PA法)			
血清中抗体価 (mean ± s.d., range)	31,894 ± 36,845 (N=34)	30,608 ± 35,965 (N=75)	NS
髄液中抗体価 (mean ± s.d., range)	1,251 ± 1,800 (N=34)	416 ± 852 (N=77)	0.014
Provirus量 (copies/10 ⁶ PBMC) (mean ± s.d., range)	370 ± 327 (N=32)	1,245 ± 2,046 (N=69)	<0.001
髄液			
細胞数 (/mm ³) (mean ± s.d., range)	11.6 ± 16.6 (N=34)	3.2 ± 3.5 (N=75)	<0.001
蛋白 (mg/dl) (mean ± s.d., range)	55.3 ± 24.3 (N=34)	36.7 ± 13.0 (N=75)	<0.001
ネオプテリン (pmol/ml) (mean ± s.d., range)	74.9 ± 107.9 (N=8)	27.4 ± 23.4 (N=27)	0.255

D. 考察

今回の検討では、家族性 HAM の発症が早く、親子発症例の方が兄弟発症例よりも早いことが明らかとなった。家族例の臨床症状に特徴は無かったが、発症年齢に依存すると思われる急速進行例 HAM の存在の割合が低いことから、より若い家族例 HAM グループの重症度スコアは低かったと考えられた。急速進行 HAM は年齢とともに増え、女性よりも男性のほうが、特に男性高齢者においては急速に進行する割合が高いことがわかった。

また同時にこの結果は、閉経後の水平感染で女性は HAM を発症しやすいのではないかという疑問、あるいはその水平感染で感染した患者は急速進行例に多いのではないかという疑問に対して部分的に答えを提示したと言える。さらなる詳細な検討が今後必要である。

E. 結論

家族性 HAM は発症が早いものの初発臨床症状や検査データに大きな違いは無かった。孤発例の年齢別の分析を行った結果、男性の高齢発症 HAM が急速に進行することが判明した。男女の発症年齢に差は無く、急速進行例の割合にも男女差は無かった。これらの結果は高齢者の筋骨格系の弱さが急速進行を増長しているという可能性や、閉経後水平感染した女性が急速進行しやすいという推察を肯定しなかった。

F. 健康危惧情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Furukawa Y, Hashiguchi T, Minami R, Yamamoto M, Takashima H. Exacerbation of microcytic anemia associated with cessation of anti-retroviral therapy in an HIV-1-infected patient with beta thalassemia. *J Infect Chemother.* 2014 Jun;20(6):387-9.
2. Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H. Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLOS ONE.* 2014;9(5):e86144.
3. Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, Takashima H, Watanabe O, Fukata Y, Fukata M. Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci.* 2014;34(24):8151-63.
4. Saito M, Tanaka R, Fujii H, Kodama A, Takahashi Y, Matsuzaki T, Takashima H, Tanaka Y. The neutralizing function of the anti-HTLV-1 antibody is essential in preventing in vivo transmission of HTLV-1 to human T cells in NOD-SCID/γnull (NOG) mice. *Retrovirology.* 2014;11(1):74.
5. Maeda K, Idehara R, Hashiguchi A, Takashima H. A family with distal hereditary motor neuropathy and a K141Q mutation of small heat shock

- protein HSPB1. Intern Med. 2014;53(15):1655-8.
6. Hashiguchi A, Takashima H et al. Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs J Peripher Nerv Syst. In press
 7. Eiji Matsuura, Ryuji Kubota, Yuetsu Tanaka, Hiroshi Takashima and Shuji Izumo. Visualization of HTLV-1 Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. J Neuropathol Exp Neurol. 2015 ;74(1):2-14.
2. 学会発表
1. エクソーム解析による HAM 疾患感受性遺伝子の探索 Exome sequencing identifies novel rare variants in HAM/TSP 野妻智嗣, 松浦英治, 久保田龍二, 児玉大介, 松崎敏男, 渡邊 修, 三井純, 石浦浩之, 高橋祐二, 山野嘉久, 森下真一, 辻省次, 出雲周二, 高嶋 博 2014 年 5 月 21 日 第 55 回日本神経学会 福岡市
 2. 過去 10 年間に当科に入院した HAM 患者 144 人の筋力低下パターンの検討 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 2014 年 5 月 21 日 第 55 回日本神経学会学術集会 福岡市 (ポスター)
 3. HTLV-1 関連脊髄症の疾患活動性と発症年齢の関係 -HAM は発症年齢が高いほど急速進行する- 松浦英治, 大窪隆一, 渡邊 修, 高嶋 博 2014 年 6 月 14 日 第 51 回日本老年医学会 福岡市 (口演)
 4. Clinical manifestation and disease course of the patient with HAM/TSP Eiji Matsuura, Satoshi Nozuma, Osamu Watanabe, Hiroshi Takashima 2014 年 7 月 10 日 13th ICNMD, Nice, France (ポスター)
 5. 次世代シーケンサーによる HAM 疾患感受性遺伝子の探索 野妻智嗣, 松浦英治, 久保田龍二, 児玉大介, 松崎敏男, 渡邊 修, 三井純, 石浦浩之, 高橋祐二, 山野嘉久, 森下真一, 辻省次, 出雲周二, 高嶋 博 2014 年 8 月 23 日第 1 回 HTLV-1 学会 東京都 (口演)
 6. 過去 10 年間に当科に入院した連続 HAM 患者の筋力低下パターン 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 2014 年 9 月 6 日 第 19 回神経感染症学会学術集会 金沢市 (口演)
- 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