

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、短期のみならず長期的な治療効果を示す可能性が示唆された。同時に、ステロイド治療のみでは、HAM 患者の症状進行を完全に阻止することは困難であることも示唆され、さらに有効性の高い新規治療法の開発が求められているといえる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. HLVL-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. **J Clin Invest**, 124(8):3431-3442, 2014.

Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y. Anti-CCR4 antibody mogamulizumab targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8+ as well as CD4+ T cells to treat associated myelopathy. **J Infect Dis**, 211(2):238-248, 2015.

Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Yamano Y, Sugano S, Ueda K. A plasma diagnostic model of human T-cell leukemia virus-1 associated myelopathy. **Ann Clin Transl Neurol**, 2(3):231-240, 2015.

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.

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.

2. 学会発表

Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Tatsuguchi A, Yamano Y, and Ueda K. Quantitative membrane proteome. 13th Annual World Congress of the Human Proteome Organization. Oral Presentation, October 8, 2014.

Ishihara M, Araya N, Sato T, Fujii R, Tatsuguchi A, Saichi N, Nakagawa H, Yamano Y, Ueda K. Quantitative membrane proteome profiling to discover therapeutic targets for adult T-cell leukemia (ATL). AACR Annual Meeting 2014, 5-9 April 2014, San Diego, USA.

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.

佐藤知雄, 山内淳司, アリエラ・コラーライリー, 新谷奈津美, 八木下尚子, 安藤仁, 齊藤祐美, 國友康夫, 高橋克典, 山野嘉久. HAM に対する抗 CCR4 抗体の有用性および CCR4+CD8+T 細胞の病的意義に関する

検討. 平成 26 年度厚生労働科学研究費難病政策および実用化研究班合同班会議, 2015 年 1 月 21 日~22 日, 東京都(千代田区).

八木下尚子, 鈴木弘子, 石川美穂, 小池美佳子, 齊藤祐美, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 木村美也子, 山野嘉久, 高田礼子. HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」を活用した経年的前向き調査の概要報告. 平成 26 年度厚生労働科学研究費難病政策および実用化研究班合同班会議, 2015 年 1 月 21 日~22 日, 東京都(千代田区).

Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Tatsuguchi A, Utsunomiya A, Yamano Y, Sugano S, and Ueda K. Membrane proteome analysis to discover therapeutic targets for adult T-cell leukemia (ATL). 第 76 回日本血液学会学術集会, 2014 年 11 月 1 日, 大阪.

Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Tatsuguchi A, Utsunomiya A, Yamano Y, Sugano S, and Ueda K. Comprehensive membrane-proteomic analysis for discovery of novel therapeutic targets against adult T-cell leukemia. 第 73 回日本癌学会学術総会, 2014 年 9 月 27 日.

佐藤知雄, 新谷奈津美, 安藤仁, 山内淳司, 國友康夫, 高橋克典, 齋藤祐美, 石川美穂, 八木下尚子, 山野嘉久. HAM における Th1 様異常 T 細胞の発生機構および病態への関与, 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, 2014 年 9 月 4 日~6 日, 石川県(金沢市).

山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, Ariella Coler-Reilly, 國友康夫, 高橋克典, 八木下尚子, 佐藤知雄, 宇都宮與, 山野嘉久. HAM における抗 CCR4 抗体療法の有用性および CCR4+CD8+T 細胞の異常に関する検討. 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, 2014 年 9 月 4 日~6 日, 石川県(金沢市).

山野嘉久, 木村美也子, 八木下尚子, 鈴木弘子, 石川美穂, 小池美佳子, 齊藤祐美, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 高田礼子. HAM 患者登録システム「HAM ねっと」を用いた疫学的解析. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日~24 日, 東京都(港区).

佐藤知雄, 井上永介, 新谷奈津美, 高橋克典, 國友康夫, Ariella Coler-Reilly, 山内淳司, 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の臨床的評価指標の有用性に関する検討. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日~24 日, 東京都(港区).

新谷奈津美, 佐藤知雄, 安藤仁, 外丸詩野, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 山内淳司, 長谷川温彦, 神奈木真理, 田中勇悦, 宇都宮與, 山野嘉久. HTLV-1 による HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 病原性 T 細胞の発生機構の解析. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日~24 日, 東京都(港区).

八木下尚子, 有福厚孝, 菊池崇之, 木村未祐奈, 佐藤健太郎, 石川美穂, 鈴木弘子, 小池美佳子, 齊藤祐美, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 木村美也子, 高田礼子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 患者登録システム「HAM ねっと」の患者満足度調査. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日~24 日, 東京都(港区).

山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, 國友康夫, 高橋克典, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 佐藤知雄, 宇都宮與, 山野嘉久. HAM における抗 CCR4 抗体療法の有用性および CCR4+CD8+T 細胞の異常に関する検討. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日~24 日, 東京都(港区).

石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 藤井理沙, 最知直美, 宇都宮與, 山野嘉久, 菅野純夫, 植田幸嗣. CD4 陽性 T 細胞を用いた膜プロテオーム解析による HTLV-1 関連脊髄症に対する新規治療標的分子の探索. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日~24 日, 東京都(港区).

石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 龍口文子, 最知直美, 宇都宮與, 山野嘉久, 菅野純夫, 植田幸嗣. 膜プロテオーム解析によるヒト T 細胞白血病ウイルス-I 型

(HTLV-1) 関連疾患に対する新規治療標的分子の探索.

profiling to discover therapeutic targets for HTLV-I associated diseases. 日本プロテオーム学会 2014 年会, 2014 年 7 月 17 日.

- 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	走るスピードが遅い
2	歩行異常（つまずき、膝のこわばり）あり、かけ足可
3	かけ足不能、階段昇降に手すり不要
4	階段昇降に手すりが必要、通常歩行に手すり不要
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	足の指も動かせない

図2 ステロイド治療の有無による OMDS 変化の相違 (全 86 症例)
 $p = 0.002$ (Fisher の直接確率検定による)

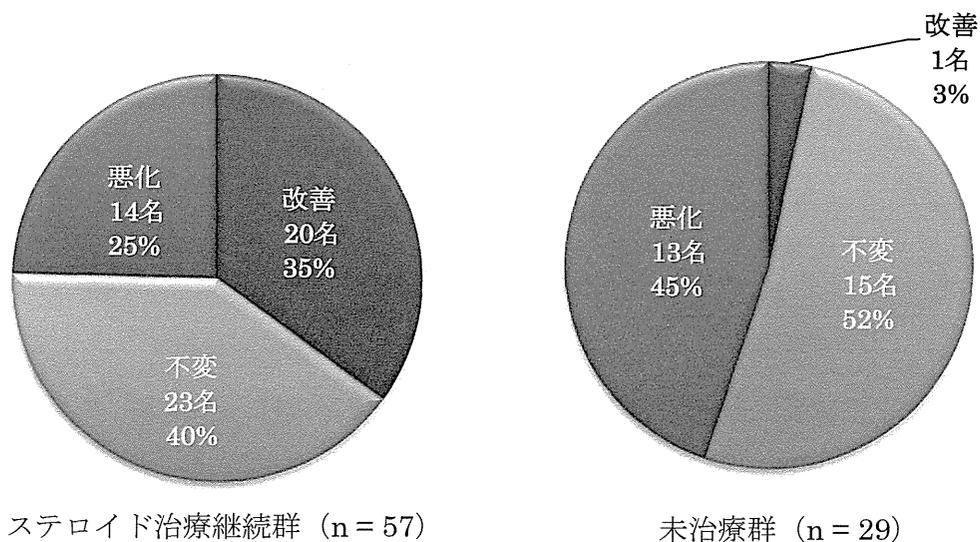


図3 3年未満のステロイド治療の有無による OMDS 変化の相違
 $p = 0.001$ (Fisher の直接確率検定による)

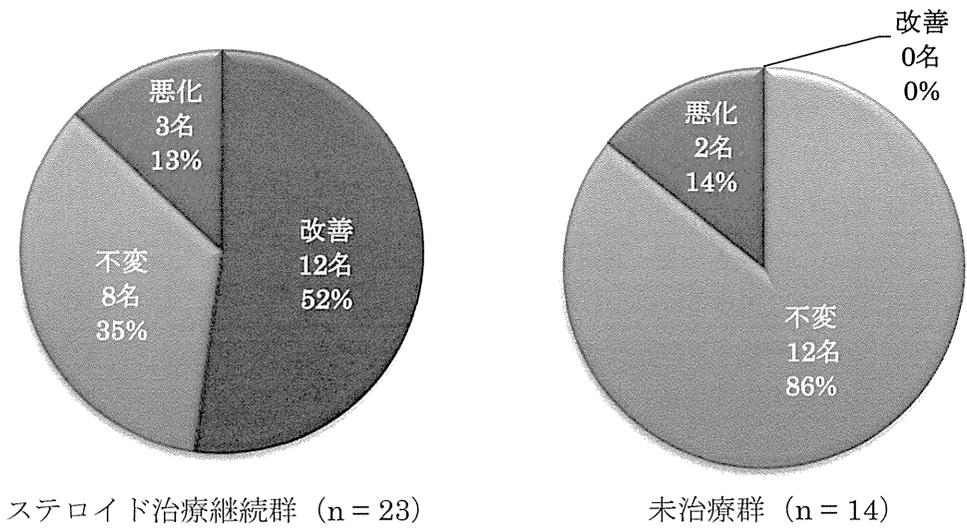
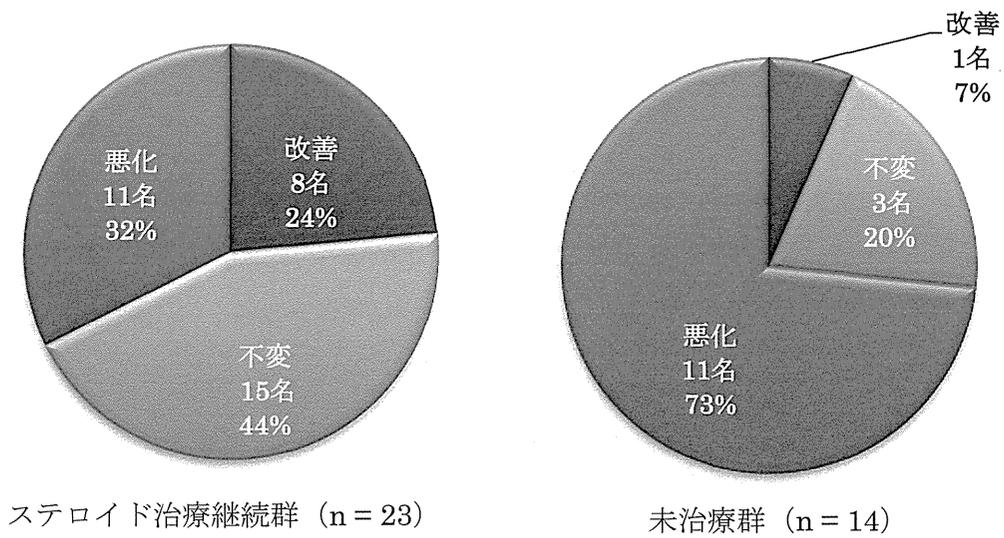


図4 3年以上のステロイド治療の有無による OMDS 変化の相違
 $p = 0.029$ (Fisher の直接確率検定による)



HTLV-I 関連脊髄症患者診療の実態調査

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: 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) の一部に発症するが, その患者数には地域差が指摘されている. 治療として, 経口ステロイドや IFN- α を用いることが多いが, 当院での現状を把握するため, 平成 25 年～26 年度に当院で診療した HAM 患者の臨床症状並びに治療等を検討した. この 2 年間で 7 名の患者の診療に当たっていたが, 1 名が脳出血にて当院の通院が出来なくなった. 罹病期間が 20 年以上の患者が多く, 診察時の平均年齢が 67 歳と高齢であることが特徴と思われた. また, この 2 年間で新規に HAM と診断された患者はいなかった.

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といった, 地域差が指摘されている. まずは, 当院での, HAM 患者の所見, 治療の現状をまとめることを目的とした.

B. 研究方法

当院にて, 2013 年 1 月～2014 年 12 月まで外来・入院にて診療した診療録から, 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 確実例を抽出し, 臨床的特徴, 治療歴等を調査した.

(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.

C. 研究結果

2013 年～2014 年の 2 年間に当院で診療した HAM 患者は 7 名 (女性 6 名, 男性 1 名) であった. 診療時の平均年齢は 67.4 歳 (63～76 歳), 平均発症年齢は 48.1 歳 (26～67 歳), 平均罹病期間は 19.3 歳であった. 輸血が原因と考えられた症例は 2 例で, 他の 5 例に関しては, 原因は不明であった. 納の運動障害重症度では, Grade 0 が 1 名, Grade 1 が 1 名,

Grade 6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。また、1例はパーキンソン病を合併していた。また、そのうち1名は途中脳出血を発症し、他院にて治療を受け、当院でのフォローが出来なくなった。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、維持療法として経口ステロイドを受けている場合、ほとんどの場合、5mg/day以下であった。尚、IFN α 療法を現在受けている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。

D. 考案

当院でフォローしているHAM患者は、罹病期間が長く、高齢化している傾向が見られた。新たに診断された患者は、ここ数年おらず、当院近隣での新規発症が減少しているのかもしれない。HAMは一般に慢性進行性の経過をたどることが多いが、当院でフォローしている患者も経過が長く、身体障害も高度になっている傾向が認められた。また、神経因性膀胱を呈し、導尿している患者が多いのも特徴と考えられた。治療としては、ステロイドの使用は比較的多いが、IFN α 療法が少ないのではないかと考えられた。

E. 結論

当院でのHAM患者は罹病期間が長く高齢化

している。いかにADLを落とさずに生活していくかを考えていく必要がある。

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

当研究に関する発表はなし

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

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：

H25～26 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。この間、1 例の新規症例があり、また 1 例が HAM 疑いで精査中である。重症の合併症として、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、治験情報を広く周知し、また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、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。

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。以前から高血圧にも加療している。過去2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。過去 2 年間は著変ない。

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ン漸減してきた。

(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。過去 2 年間は著変はなかった。また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た。

(倫理面への配慮)

本研究に関する個人情報は、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、7 例の HAM 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 抗体の治験に参加するために川崎市の主任研究者の施設へ通院することは、東北地方の患者にはなかなか困難であるが、参加の可能性のある早期の 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 IFN 及びステロイド治療の有効性に関する研究

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。しかしながら、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追加継続していく。

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。よって本研究では、IFN 及びステロイドの有効性について研究し、ガイドラインなどの策定に資することを目的とした。

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に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）、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」）及び（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」））を受け行っている。

C. 研究結果

<後ろ向き研究>

Fig 1. 治療と臨床経過

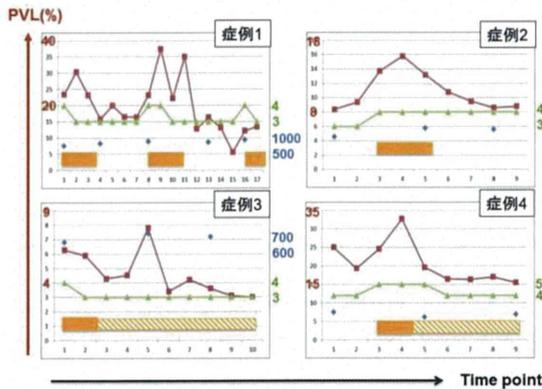


Fig 4. 治療と臨床経過

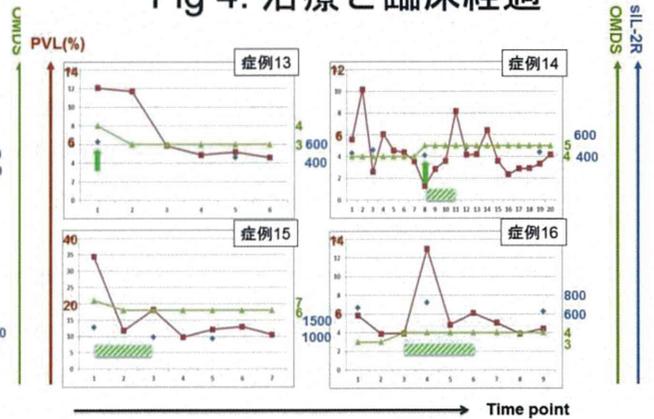


Fig 2. 治療と臨床経過

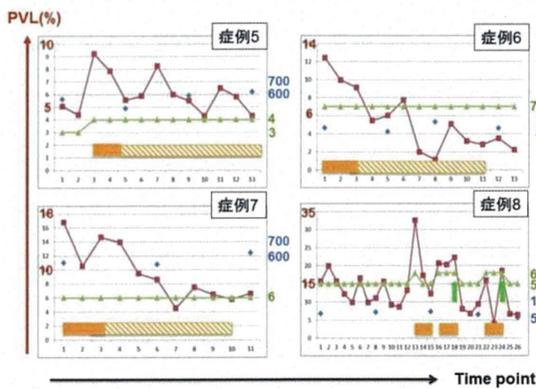


Fig 5. 治療と臨床経過

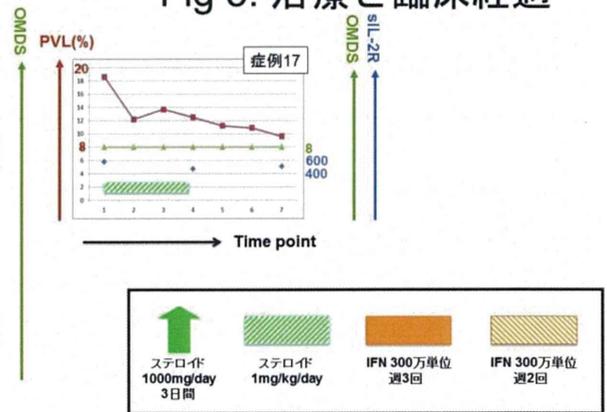
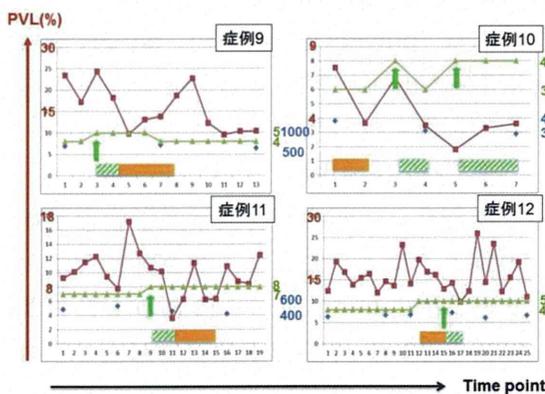


Fig 3. 治療と臨床経過



IFN 1クール (3回/週 10週)を投与され、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)。

<前向き観察研究追加後の解析>

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%)
IFN 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 (Fig6)、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 (Fig7)。

Fig 6. HTLV-1 provirus量の比較

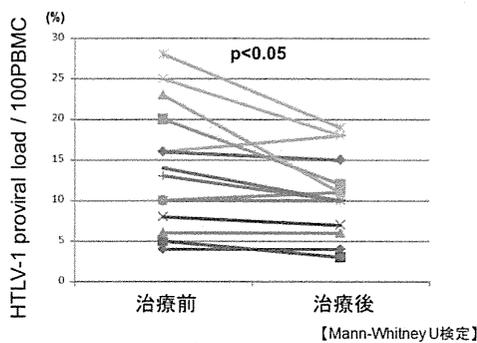
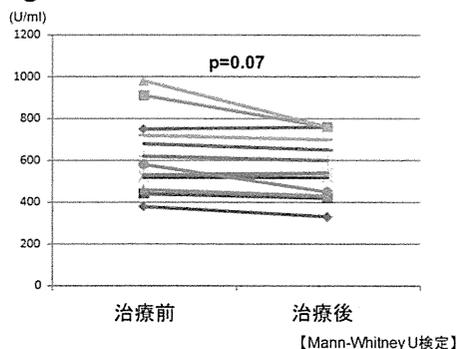


Fig 7. 血清sIL-2R発現量の比較



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 (Fig8)、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 (Fig9)。

Fig 8. HTLV-1 provirus量の比較

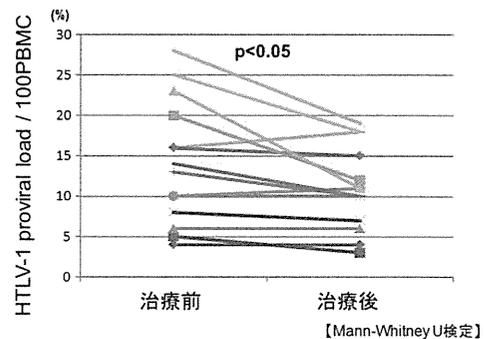
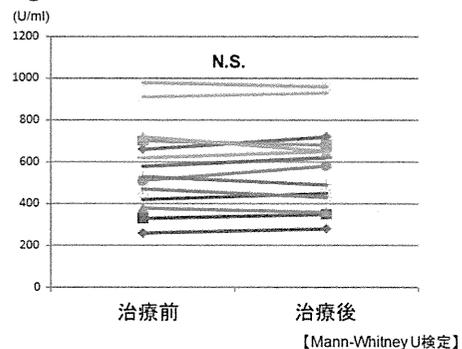


Fig 9. 血清sIL-2R発現量の比較



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。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 については従来の報告では、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。

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た。

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. 健康危機情報

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

<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)
3. 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)
4. 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)
5. 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)
6. 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)
- 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）臨床像とバイオマーカーの検討

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。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。

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や筋萎縮性側索硬化症（ALS）様の症状を呈する HAM の亜型が報告されている。このため、HAM 患者の臨床像や診断のためのバイオマーカーを検討することは重要である。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。また、当科で経験した非典型例 HAM 患者の臨床像を報告する。

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、髄液中オステオポンチン濃度を測定した。オステオポンチン値は Enzyme immunoassay kit を用いて測定した。ALS 様の症状を呈した HAM 患者 1 例を検討した。

（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。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保護に留意した。

C. 研究結果

髄液オステオポンチン値を測定した HAM 患者 7 例の平均年齢は 62.9 才で、6 例が女性

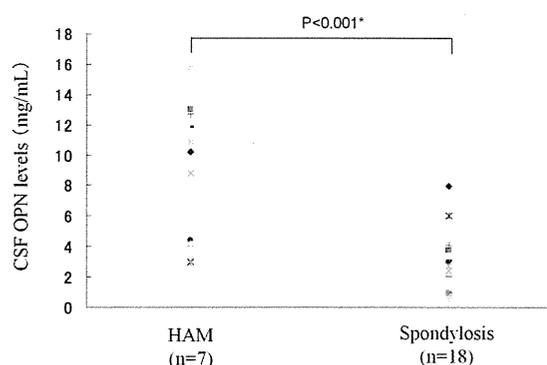
であった。平均発症年齢は 57 才であった。髄液中の抗 HTLV-I 抗体価は全症例において 128 倍以上であった (表 1)。

表 1 HAM 患者 7 症例の 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

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) (図 1)。

図 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



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、膀胱直腸障害があり、ALS として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

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。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。オステオポンチン値を測定した 7 症例は典型的な HAM の神経症状を呈していたが、非典型的 HAM の 1 例を経験した。ALS 様 HAM は 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

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。

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

1) 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) 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

HTLV-1 関連脊髄症(HAM)患者における末梢血 T 細胞動態の検討

研究分担者 氏名 : 吉良 潤一
所属機関 : 九州大学大学院医学研究院神経内科学
職名 : 教授

研究要旨 :

【目的】本研究では, human T cell leukemia virus type 1 関連脊髄症(HAM)患者の末梢血 T 細胞分画の動態を検討し, HAM 病態への免疫学的関与を明らかにする. 【方法】HAM 患者 8 例, 健常者 18 例を用いて, CD4 陽性 T 細胞, CD8 陽性 T 細胞それぞれについて, 各種 T 細胞サブセット, ケモカインレセプター発現, サイトカイン産生能をフローサイトメーターにて測定した. また多発性硬化症, 視神経脊髄炎, アトピー性脊髄炎との比較検討も行った. 【結果】NaiveT 細胞は CD4, CD8 とともに HC よりも少なく, メモリー T 細胞は多かった. また CD8CXCR3 細胞の増加がみられたが, サイトカイン産生能は有意差までは至らなかった. 多発性硬化症はほぼ健常者と同様の結果であった. 【考察・結論】HAM では特に CD4, CD8 共に活性化された状態と思われる, 感染細胞に対する免疫反応を反映しているものと考えられた. 各種治療との反応性と末梢血 T 細胞サブセットの関連性についても検討課題である.

A. 研究目的

メモリー T 細胞は human T cell leukemia virus type 1 関連脊髄症(HAM)で増加している. 最近, central memory T 細胞(Tcm)と effector memory T 細胞(Tem)とに細分類される. またサイトカイン産生能やケモカインレセプター発現様式についても細分類でき, 様々な疾患での分画の異常が報告されている. 本研究では, HAM での免疫学的要因の相違を明らかにするために, 25-26 年度にかけて末梢血 T 細胞分画に着目し, 他の中樞神経炎症性神経疾患として多発性硬化症(MS), 視神経脊髄炎(NMO), アトピー性(AM)と比較検討した.

B. 研究方法

当科通院中の HAM/TSP 患者 8 例, 健常者(HC)18 例を用いて, CD3(+) CD4(+)

CD45RO(+) CCR7(+) 細胞 (CD4Tcm), CD3(+) CD4(+) CD45RO(+) CCR7(-)細胞 (CD4Tem), CD3(+) CD4(+) CD45RA(+) 細胞 (CD4Naive), CD3(+) CD8(+) CD45RO(+) CCR7(+) 細胞 (CD8Tcm), CD3(+) CD8(+) CD45RO(+) CCR7(-) 細胞 (CD8Tem), CD3(+) CD8(+) CD45RA(+) CCR7(-) 細胞 (CD8TemRA), CD3(+) CD8(+) CD45RA(+)細胞 (CD8Naive), CD3(+) CD4(+) CD25(high) CD127(low)細胞(制御性 T 細胞, CD4Treg), CD3(+) CD8(+) CD25(high) CD127(low) 細胞 (CD8Treg) CD4(+)CD28(-)細胞(抑制性 T 細胞, CD4Ts), CD8(+)CD28(-)細胞(CD8Ts)それぞれをフローサイトメーターにて測定した. 結果は CD4 または CD8 中の割合(%)として算出した. また, HAM/TSP 患者 10 例, 健常者(HC)14 例を用いて, CXCR3, CCR3, CCR4,