

201415061A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業

**HAM及びHTLV-1関連
希少難治性炎症性疾患の
実態調査に基づく診療指針作成と
診療基盤の構築をめざした政策研究**

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 **出雲周二**

平成27(2015)年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業

HAM及びHTLV-1関連希少難治性炎症性疾患の
実態調査に基づく診療指針作成と
診療基盤の構築をめざした政策研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 出雲 周二

平成27（2015）年 3月

目 次

I 総括研究報告	2
HAM 及び HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患の実態調査に基づく診療指針作成と診療基盤の構築をめざした政策研究 研究代表者 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科難治ウイルス病態制御研究センター 出雲周二	
II 分担研究報告	17
HAM 患者髄液中抗 HTLV-1 抗体価の PA 法、CLIA 法、CLEIA 法による測定法における判定基準の検討 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 出雲周二 他	18
HTLV-1 関連脊髄症(HAM)の合併症と HAM 診療アルゴリズムの提示 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 出雲周二、京都府立大学大学院・医学研究科 中川正法 他	24
HTLV-1 陽性関節リウマチ患者における経時的ウイルス学的検討 宮崎大学医学部 岡山昭彦 他	28
HAM に対する経口プロスルチアミン療法の有効性の検討 — 排尿機能を中心に — 長崎国際大学人間社会学部 中村龍文 他	32
HTLV-1 関連脊髄症の疾患活動性と発症年齢の関係 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 高嶋博	38
HTLV-1 感染細胞における表面分子の探索 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 久保田龍二	43
HAM の予後不良因子に関する解析報告のまとめ 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 山野嘉久 他	52
沖縄県に高率に認められる HTLV-1 感染と糞線虫感染症の疫学的解析 — 新たな診療指針の策定の可能性も含めて — 琉球大学大学院 藤田次郎	61
HTLV-I 感染とシェーグレン症候群・関節リウマチについて 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 川上純 他	65
HTLV-1 眼関連疾患の調査 東京医科歯科大学医学部附属病院 鴨居功樹	68
HTLV-1 関連ぶどう膜炎の臨床像の検討 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 中尾久美子	71
HTLV-1 と関連する筋疾患に関する研究 — HAM 患者に見られる筋力低下に関する調査 — 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 松浦英治	75
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	81

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総括研究報告書

HAM 及び HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患の実態調査に基づく診療指針
作成と診療基盤の構築をめざした政策研究

研究代表者 出雲 周二

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科付属
難治ウイルス病態制御研究センター 教授

研究要旨：

HTLV-1 は HAM やぶどう膜炎の外、様々な難治性炎症性疾患との関連が示唆されているが、その実態と発症病態は不明である。本研究では、これらの難治性炎症性疾患を「HTLV-1 感染が引き起こす難治性炎症」として包括的に捕らえ、①HAM の長期予後に関する後方視調査と治療の検証、②非 HAM HTLV-1 関連希少炎症性疾患の後方視的、横断的検索、③HTLV-1 陽性難病患者の診療実態調査、を行い、各疾患に共通の問題点とその対策を検討し、「診断・診療指針」作成など、HTLV-1 感染症の総合対策をすすめる基盤を整備することを目的としている。初年度の成果・進捗状況として、HAM については、診断基準となる髄液抗 HTLV-1 抗体価測定法の妥当性を検討し、従来の PA 法と現在一般に採用されている CLIA 法、CLEIA 法が強い相関を有しており、診断基準、重症度基準として採用可能であることを明らかにした。また、HAM 患者データベースを用いて長期予後を解析し、複数の合併症の有無が重症度と関連していること、HAM に家族集積性があり、臨床的特徴を有していることを明らかにした。また、「HAM ねつ」調査により発症早期の高い疾患活動性が予後不良因子となること、HAM 患者の過活動膀胱に対して経口プロスルチアミン内服療法は有効であることを明らかにした。これらの成果を取り込んだ HAM の重症度分類の作成と診療マニュアルの改訂をすすめる。

非 HAM HTLV-1 関連希少炎症性疾患についても患者情報の解析が進行中である。鹿児島大学、東京医科歯科大学で HTLV-1 陽性のぶどう膜炎例の選定、調査が進められ、HTLV-1 陽性のぶどう膜炎の臨床的特徴が示された。長崎大学ではシェーグレン症候群、関節炎における抗 HTLV-1 抗体陽性患者の特徴と予後を後方視的に解析中である。琉球大学で糞線虫と HTLV-1 の重複感染 80 例を解析し、HTLV-1 陽性者は移植、免疫抑制療法、抗癌化学療法により播種性糞線虫感染症、または糞線虫過剰感染症候群を呈し易いことを明らかにした。HTLV-1 陽性の難病患者の診療実態調査として、宮崎大学で慢性関節リウマチ患者の解析が進行中で、HTLV-1 陽性患者で抗 TNF 製剤の効果が陰性患者に比して弱い傾向が示された。また、抗リウマチ薬、生物製剤治療と ATL 発症リスクとの関連を検討している。鹿児島大学で多発性筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎の臨床情報をデータベース化し、HTLV-1 陽性者における臨床症状や筋病理所見の特徴を検討している。得られたエビデンスをもとに、各疾患の診療ガイドライン、手引き、Q & A の策定をすすめる。

分担研究者

宮崎大学医学部	教授 岡山昭彦	聖マリアンナ医科大学	難病治療研究センター
長崎国際大学人間社会学部	教授 中村龍文		准教授 山野嘉久
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科		琉球大学大学院	教授 藤田次郎
	教授 高嶋博	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科	
京都府立大学大学院・医学研究科			教授 川上純
	教授 中川正法	東京医科歯科大学医学部付属病院	
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科			講師 鴨居功樹
	准教授 久保田龍二	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科	
			准教授 中尾久美子

A. 研究目的

HTLV-1 は成人 T 細胞白血病 (ATL) の原因ウイルスとして発見された最初のヒトレトロウイルスで、我が国の感染者は 100 万人以上にのぼり、近年、大都市圏への拡散傾向が明らかとなった。研究代表者の出雲は HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の発見、疾患概念の確立に直接関与し、その発症病態の解明と治療法の開発をすすめてきた。さらに輸血後発症 HAM の存在を指摘し、抗体検査による輸血後 HAM の根絶に寄与した。また、H22-24 年度の厚労科研代表研究者として、HAM の全国疫学調査を実施し、全国の HAM 患者数を 3,000 人余りと推定、毎年実数で 30 人前後が新規発症し、減少傾向は見られず、大都市圏での増加と高齢発症者の増加を明らかにした。また、「HAM 診療マニュアル」を作成し配布・公開した。HAM は緩徐進行性で長期の療養を強いる疾患で、その経過の中で様々な合併症や予期せぬ増悪により不幸な転機をとる例が経験されている。しかし、患者の自然経過、長期予後は不明のままであり、患者の長期予後の改善のためには、HAM に固有の合併症や予後不良因子とその臨床マーカーを明らかにし、増悪を未然に防ぐ対策を盛り込んだ診療指針の作成が急務となっている。

HTLV-1 は ATL や HAM の他に、ぶどう膜炎、気管支肺炎、シェーグレン症候群、多発性筋炎、多発性関節炎、慢性甲状腺炎、皮膚炎など、様々な難治性炎症性疾患との関連が示唆されている。出雲らは多発性筋炎 (Matsuura E, et al. JNEN, 2008, Abdullah HM, et al. Clin Exp Neuroimmunol 2011)、気管支肺炎 (Kawabata T, et al. J Med Virol 2012) についての病態の特徴を明らかにし、研究分担者の岡山は H23-24, 25 年度の厚労科研費代表研究者として、これらの疾患の調査と病態研究を推進している。しかし感染者のごく一部にのみ発症する希少性や地域偏在性、疾患の多様性のために集約的な研

究が困難で、その実態と発症病態の解明が待たれている。

本研究では HAM をはじめとする HTLV-1 関連炎症性疾患を「HTLV-1 感染症」として包括的に捕らえ、自験例の再調査を通して各疾患に共通の問題点とその対策を検討し、診療指針作成など、HTLV-1 感染症総合的対策に資する診療基盤を整備する。

B. 研究方法

本研究では HTLV-1 高浸淫地域医療機関で、長期間の診療・研究実績を有する研究者による研究体制を構築し、それぞれの研究機関で蓄積されている患者診療情報データベースを用いて、以下の研究を推進した。

- ①HAM の長期予後に関する後方視調査と治療の検証
- ②非 HAM HTLV-1 関連希少炎症性疾患の後方視的、横断的検索
- ③HTLV-1 陽性難病患者の診療実態調査
各疾患の問題点とその対策を検討
(倫理面への配慮)

本研究はすでにインフォームドコンセントが得られている患者を対象とし、各施設の臨床研究・疫学研究倫理委員会の承認を得ている。「疫学研究に関する倫理指針」に従って説明と同意取得をおこない実施される。

C. 研究結果

(1)HAM の長期予後に関する後方視調査と治療の検証:

HAM の診断基準として血清、髄液での抗 HTLV-1 抗体価は必須であるが、抗 HTLV-1 抗体陽性/陰性の判定は、従来用いられてきた PA 法ではなく、近年、第三世代の CLIA 法、CLEIA 法など自動化検査機器対応の検出法と検査試薬が使用されるようになってきた。この検査法の変化に対し、診断基準の一貫性の検討、および血清・髄液中抗体価のデータについて、検査法の違いによらず比較できるよう、互換性を保ち変換可能とす

るためには、検査法相互の相関性の検討が必要である。また、HAM の診断基準となる髄液中抗 HTLV-1 抗体価の第三世代測定法の妥当性については検討されていない。出雲らは従来の PA 法と現在一般に採用されている CLIA 法、CLEIA 法を同一血清、髄液検体で測定し比較した。その結果、PA 法と CLIA 法、CLEIA 法はそれぞれ強い相関を有し、診断基準、重症度基準として採用可能であることを明らかにした。この結果を踏まえ、血清・髄液抗体陽性/陰性の判定と鑑別診断、診断論理との関係を考察し、HAM 診断のアルゴリズム構築を試みた。

HAM が見いだされた 1986 年より、鹿児島大学神経内科・老年病学では HAM 患者個人臨床経過票をもとに鹿児島大学 HAM 患者登録データベースを作成し、2014 年まで継続してデータ入力を行ってきた。出雲、中川らはこの HAM 患者登録データベースより HAM の合併症を抽出し、10 年前の合併症と比較することにより、その推移を検討した。主な合併症として肺病変、関節症、筋炎がみられ、脳梗塞も多く見られた。その他、末梢神経障害、シェーグレン症候群、関節リウマチ、脊柱靭帯骨化症も高頻度であった。他の HTLV-1 関連疾患として、ぶどう膜炎が 2.9%、成人 T 細胞白血病(ATL)は 3.2%であった。2005 年以来 10 年間で ATL は 11 例見られ、年間 1 人が HAM に合併して ATL を発症したことになる。C 型肝炎の合併が 3.1%あり、HTLV-1 キャリア外来受診のキャリア中の C 型肝炎は 0.26%で、HAM で有意に C 型肝炎を合併していた。これらの結果を踏まえ、合併症の検査までの HAM 診療に関するアルゴリズムを提示した。また、HAM に家族集積性があること、また、その臨床的特徴を明らかにし、英文論文として発表した。(Nozuma S, et al., PLoS One 2014)

HAM 発症のピークは 40 歳台から 50 歳台と報告されている。HTLV-1 感染はその多くが母児感染であると考えられているが、感染から発症までなぜそれほどの期間を要するのか、なぜ HTLV-1 キャリアのわずか 0.3%しか発症しないのか依然不

明である。また、母児感染と水平感染では HAM の発症頻度や臨床症状に差があるのかわかっていない。高嶋らは HAM の疾患活動性と発症年齢の関係について、連続入院 HAM 患者 124 名の臨床データを解析し、男女別に HAM 患者の臨床データを比較、女性 HAM 患者の特徴を明らかにすることで、水平感染による HAM 患者の存在、重篤な臨床経過の存在を検討する試みを行った。結果、女性患者の発症年齢は男性と比べて高くないことが明らかとなった。また、女性の HAM が重篤であるという傾向も臨床経過を比較する限りでは男性と差が無かった。また、HAM に家族集積性があり、臨床的特徴を有していることを明らかにした。

HAM の最終的な治療目標は長期予後の改善であり、その目標を念頭に診療指針を確立していくためには、長期予後と関連する予後不良因子、バイオマーカー、治療内容、合併症などを明らかにし、それらを考慮した指針の作成が必要である。山野らは、長期予後と関連する予後不良因子を同定するために、「HAM ねっと」に登録された全国の HAM 患者(297 名)についての前向き追跡調査結果から、予後関連データについて抽出した。その結果、HAM において「発症早期の高い疾患活動性が重要な予後不良因子である」ことが示された。これは、HAM の診療において、早期診断、発症早期の疾患活動性の評価、疾患活動性の高い患者への早期治療介入の重要性を示唆しており、今後、HAM 患者の長期予後を改善していくためには、疾患活動性判定バイオマーカーの確立に関する研究の推進や、早期診断・早期治療の実現に向けた啓蒙や診療体制の充実が重要である。

HAM 患者では運動障害のみならず、排尿障害をも併発する。一般的に頻尿や尿意切迫感に代表される過活動膀胱症状が強く出現し、その重症度は患者の Quality of Life に多大なる影響を及ぼす。中村らは以前より、経口プロスルチアミン内服療法が HAM による運動障害のみならず排尿障害においても有効である可能性を報告してき

た。今回、以前に経口プロスルチアミン内服療法の効果を検討した24例のデータをもとに、過活動膀胱に合致したHAM患者16例を抽出し、過活動膀胱症状質問票(OABSS)による自覚症状、尿流動態検査による他覚症状、および最近過活動膀胱で注目されている、尿中バイオマーカー(Nerve Growth Factor, Adenosine triphosphate)を治療前後で比較検討した。その結果、治療によりOABSSの改善を認め、また、尿流動態検査上、最大膀胱容量の改善、排尿筋圧の上昇をみた。さらに、尿中バイオマーカーの低下を認めた。以上より、HAM患者に併発した過活動膀胱に対して経口プロスルチアミン内服療法は有効であることが確認され、また、これらの項目がHAM患者の排尿障害重症度の判定、治療効果の判断に有効であることが示された。

HAMではHTLV-1プロウイルス量、すなわち感染細胞数が高く、発症や疾患活動性と関連していることが示されており、バイオマーカーとして重要であるが、流血中の感染細胞はウイルス蛋白をほとんど産生しないため感染細胞の同定は困難である。生体内HTLV-1感染細胞特異的分子が同定されれば、臨床的に症状の把握や治療効果判定のマーカーとして有用であると考えられる。久保田は末梢血リンパ球を短時間培養後、表面に発現したウイルスのEnv蛋白を検出することで生きた感染細胞を同定する方法を確立し、この方法を用いて感染細胞特異的の表面分子を同定する簡便な手法の確立を目的とし研究を推進した。HAM患者およびHTLV-1非感染者の末梢血リンパ球を短時間培養後、抗Env抗体を用いて感染細胞を同定し、感染CD4+ Env+細胞を分取しRNAを抽出後、マイクロアレイ解析を行った。確認試験を行い、生体内HTLV-1感染細胞に比較的特異的な表面分子であるIL2RA、CCR4、CADM1が見いだされたが、これらは過去に報告された分子で、これらの分子は非感染細胞にも低頻度であったが発現を認め、これらが必ずしも疾患活動性や予後、重症度を反映するマーカーとはならないことが示唆された。今後、生体内

HTLV-1感染細胞により特異度の高い表面分子の同定が必要と考えられた。

(2)非HAM HTLV-1関連希少炎症性疾患の後方視的、横断的検索:

1)ぶどう膜炎

HTLV-1関連ぶどう膜炎(HAU)はHTLV-1感染に関連して発症する眼内炎症性疾患である。HAUには甲状腺機能亢進症が合併することが多く、偶然の合併ではなく、何らかの関連性をもった併発であることが示唆されている。現在のところ、原因を特定できないぶどう膜炎のうち血清抗HTLV-1抗体が陽性のものをHAUと診断しており、除外診断を前提としているために他の原因によるぶどう膜炎が含まれる可能性がある。鹿児島大学の中尾は、HAUに特徴的な臨床所見を見だし、より適切なHAUの診断基準の作成に役立たせることを目的として、血清抗HTLV-1抗体陽性で原因を特定できないぶどう膜炎の臨床像について解析した。その結果、血清抗HTLV-1抗体陽性原因不明ぶどう膜炎の臨床像として、(1)中年の女性に多い(2)片眼性が多い(3)毛様充血は少ない(4)前眼部の炎症所見として顆粒状や豚脂様角膜後面沈着物や虹彩結節を伴うことが多く、虹彩後癒着は少ない(5)みじん状および顆粒状を呈する硝子体混濁を伴うことが多い(6)網膜血管および網膜表面に白色顆粒の付着がみられることがあるが、網膜脈絡膜の滲出病変は少ない、という臨床所見が把握された。さらに、混在する他の原因によるぶどう膜炎の影響をできるだけ除外するため、よりHAUである可能性が高いと推測されるHAMを合併している症例や甲状腺機能亢進症を併発している症例と、これらを合併していない症例に分けて臨床像を検討した。3群の比較により、HAM合併例ではぶどう膜炎の発症年齢が他の群に比べて有意に低いことが明らかになった。甲状腺機能亢進症合併例では女性の発症が有意に多いこと、顆粒状～豚脂様角膜後面沈着物や顆粒状硝子体混濁が多いこと、血管や網膜への顆粒付着

が多いこと、再発が多いことが明らかになった。顆粒状硝子体混濁や、血管や網膜への顆粒付着は他の原因によるぶどう膜炎ではあまりみられない所見であり、HAU に特徴的な眼所見である可能性が高いと考えられた。

鴨居は HTLV-1 眼関連疾患である HTLV-1 ぶどう膜炎における診療指針の作成のために、大都市圏に位置する東京医科歯科大学眼科23例、高浸淫地区に位置する宮崎県宮田眼科病院89例の HTLV-1 ぶどう膜炎患者の診療録を後方視的に調査した。HTLV-1 ぶどう膜炎は女性に発症することが多く、両眼性が約半数で、眼内の炎症部位は硝子体混濁が8割以上にみられ、非常に特徴的な所見であることが明らかになった。また、1994 年の報告と比較して発症年齢が高齢化していた。HU の長期的な経過として緑内障の合併が多く、全身合併症としては甲状腺機能亢進症の合併が多かった。

これらの情報は診療の現場にとって重要であり、診療指針の作成に寄与するものと考えられた。

2) シェーグレン症候群、関節リウマチ

HTLV-1 感染の高浸淫地域である長崎県では HTLV-1 感染はシェーグレン症候群 (SS) のリスクファクターであること、HAM には SS が高頻度に合併すること、抗 HTLV-1 抗体陽性 SS では抗セントロメア抗体 (ACA) 陽性率が低いことを明らかにした。川上らは疫学的な観点から SS、関節リウマチ (RA) と HTLV-1 感染との関連を後方視的に解析し、わかっている事実と今後解析すべき事項の抽出を試みた。HAM-SS において ACA 陽性で唾液腺に線維化を認める症例も経験し、唾液腺には TGF-beta1 の強い発現を認めた。RA における既報でも、HTLV-1 感染は RA のリスクファクターであることを示したが、抗リウマチ薬治療ナイーブ早期関節炎における HTLV-1 感染について解析を開始している。現時点では有意差は認めないが、RA では非 RA と比較して、抗 HTLV-1 抗体陽性率が高い傾向にあった。また、成人 T 細胞白血

病リンパ腫 (ATLL) 患者において、SS 様の唾液腺炎や RA 様の滑膜炎を呈する症例を経験し、高浸淫地域における HTLV-1 感染と SS、RA との関連が示唆された。しかしながら HAM-SS でも ACA 陽性を呈する症例があるように、現時点ではまだ不明確な点が多い。HTLV-1 感染が関連する SS と RA (抗 HTLV-1 抗体陽性の SS や RA) の特徴を明らかにするために、前者に関しては唾液腺エコーや小唾液腺の免疫染色、後者に関しては抗リウマチ治療反応の差異などのより詳細な後方視的な解析がさらに必要と考えられた。

3) 炎症性筋疾患

ジャマイカや鹿児島において炎症性筋疾患の疫学的検討から HTLV-1 関連炎症性筋炎の存在が示唆されている。しかしながら HTLV-1 筋炎が未だに認知されない理由として、同疾患を臨床的、病理学的に定義する試みがなされてこなかった事がある。松浦らは HTLV-1 筋炎の疫学的、臨床的、病理学的特徴を明らかにするために、炎症性あるいは非炎症性筋疾患を合併している HAM 患者が存在する可能性を検討した。筋疾患を合併した HAM 患者と合併していない HAM 患者の臨床的差異を明らかにすることが必要となる。このため、本年度は当院に入院した連続入院症例 146 名の HAM 患者に見られる障害筋をカルテベースに検討し筋炎の予測に有用であるかどうか検討した。その結果、HAM 患者の上肢筋力低下は、自覚的にもほとんどみられず、ADL に障害を来さないものの、徒手筋力評価によると大胸筋や三角筋などの近位筋の筋力低下が相当数に認められることが判明した。またほぼ全ての患者において腸腰筋の筋力低下が認められた。HAM の筋力障害は近位筋が多く、合併筋障害との判別が困難であることが明らかとなった。

4) 糞線虫症

藤田らが HTLV-1 感染の有無と糞線虫症の病態について調査を進めている。糞線虫は皮膚を通してヒトに感染し、主に十二指腸や上部空腸の粘膜

に寄生する線虫の一種である。本虫はアフリカ、アジア、および南アメリカの熱帯・亜熱帯に広く分布し、全世界的には約5000万～1億人の保虫者がいると推定され、我が国では沖縄・奄性に多い傾向が示された。HTLV-1 についても男性に多い傾向が示されたものの、性差はそれほど大きくなかった。さらに両者の重複感染の頻度の高いことがしめされた。HTLV-1、および糞線虫の感染率を年齢ごとに検討したところ、男性、および女性ともに高齢になるほど感染率が高いことが示された。HTLV-1 感染者においては糞線虫との重複感染の頻度が高いことが示された。また55歳未満の症例においては糞線虫感染のないことが示された。さらに、HTLV-1 陽性者では移植、免疫抑制療法、抗癌化学療法により播種性糞線虫感染症、または糞線虫過剰感染症候群を呈する例があることが示された。これらの結果から新たな診療指針を作成しうる可能性が示唆された。

(3) HTLV-1 陽性難病患者の診療実態調査：

HTLV-1 感染合併慢性難治性炎症性疾患患者において ATL や HAM の発症頻度が増大しているのか否かは重要な問題である。この点を含めた HTLV-1 陽性難病患者の診療についての一般医療機関への情報提供や診療指針作成のニーズが大きいことは全国のリウマチ専門医療機関へのアンケートからも明らかである。しかしながら ATL や HAM の発症頻度は低く、この問題の解決には多数の HTLV-1 陽性患者の長期にわたる観察が必要である。岡山らは HTLV-1 陽性関節リウマチ患者における一般的 HTLV-1 ウイルスマーカーを代替マーカーとして測定し、生物学的製剤による治療を受けた患者において経時的に変化があるかどうかの検討を行った。その結果、HTLV-1 抗体価は低下傾向を示したが、プロウイルス量および可溶性 IL-2 レセプターには変化はなく、一般的に、生物学的製剤治療中の HTLV-1 陽性関節リウマチ患者において ATL 発症の危険性が増大していることを示唆する所見はないと考えられた。今後、治療効果についての評価も総合して

HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の参考となる情報提供につなげたい。

D. 考察

1986年のHAMの疾患概念提唱を契機に、各診療科の現場でHTLV-1キャリアに生じている種々の慢性炎症が注目され、気管支肺炎、慢性関節リウマチ、シェーグレン症候群、多発性筋炎、ぶどう膜炎、慢性甲状腺炎などの慢性炎症性疾患とHTLV-1との関連が報告された。小児科領域ではカリブ海沿岸や南米、アフリカで感染性皮膚炎との関連が注目されている。しかし、これらの難治性炎症性疾患は各診療領域で独自にすすめられており、慢性関節リウマチ、多発性筋炎、シェーグレン症候群、慢性肺疾患など、それぞれの大きな疾患枠の中にマイノリティーとして埋もれており、適切な疾病対策や研究の推進の妨げになっていた。本研究課題は各疾患を長期に追跡調査・研究してきた研究者により組織され、HTLV-1感染者に起こる個々の慢性難治性炎症疾患について、「HTLV-1感染症」として包括的に捕らえ、自験例の再調査を通して各疾患に共通の問題点とその対策を検討し、診療指針作成など、HTLV-1感染症総合的対策に資する診療基盤を整備することを目的としている。

初年度となる本年度は2回の班会議を通して本研究課題について意見交換を行い、認識を共有するとともに、1; HAMの長期予後に関する後方視調査と治療の検証、2; 非HAM HTLV-1関連希少炎症性疾患の後方視的、横断的検索、3; HTLV-1陽性難病患者の診療実態調査、の3つの観点から各研究組織の患者データベースをもとに調査を開始した。

HAMについては、まず、診断基準となる髄液抗HTLV-1抗体価測定法の妥当性を検討し、従来のPA法と現在一般に採用されているCLIA法、CLEIA法が強い相関を有しており、診断基準、重症度基準として採用可能であることを明らかにした。また、HAM患者のデータベースを用いて長期予後を解析し、複数の合併症の有無が重

症度と関連していること、HAM に家族集積性があり、臨床的特徴を有していることを明らかにした。「HAM ねっと」の調査からは、発症早期の高い疾患活動性が予後不良因子となることを明らかにした。今後、これらの成果を取り込んだHAMの重症度分類の作成と診療マニュアルの改訂をすすめていく。

非HAM HTLV-1 関連希少炎症性疾患については鹿児島大学、東京医科歯科大学でHTLV-1 陽性のぶどう膜炎例の選定、調査が進められ、特徴的な眼所見として顆粒状硝子体混濁や、血管や網膜への顆粒付着、発症の高齢化などが抽出された。長崎大学ではシェーグレン症候群と早期関節炎における抗HTLV-1 抗体陽性患者の特徴と予後を後方視的に解析中である。琉球大学で糞線虫とHTLV-1 の重複感染を解析し、HTLV-1 陽性者は移植、免疫抑制療法、抗癌化学療法により播種性糞線虫感染症、または糞線虫過剰感染症候群を呈する例があることを明らかにした。HTLV-1 感染との関連が報告されている他の疾患、特に皮膚炎、肺疾患についても、来年度は研究協力者により調査を開始し、各疾患を包括した「HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患総合診療の手引き」の策定をめざしたい。

HTLV-1 陽性難病患者の診療実態調査については鹿児島大学で多発性筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎の臨床情報をデータベース化し、HTLV-1 陽性者における臨床症状や筋病理所見の特徴を検討している。宮崎大学でHTLV-1 陽性慢性関節リウマチ患者、特に生物製剤治療との関連について解析が進行中で、抗TNF 製剤の効果が陰性患者に比して弱い傾向が示された。他の抗リウマチ薬についても検討する。合併症や治療とATL 発症リスクとの関連についても検討している。今後、難病診療におけるHTLV-1 感染者の診療におけるQ & Aなどに反映していく。

E. 結論

1) 抗HTLV-1 抗体価測定法として、従来のPA法と現在一般に採用されているCLEIA法、

CLEA法が強い相関を有し、診断基準、重症度基準として採用可能である。

- 2) HAM に家族集積性があり、臨床的特徴がみとめられる。
- 3) HAM では発症早期の高い疾患活動性が予後不良因子となる。
- 4) HAM 患者の過活動膀胱に対して経口プロスルチアミン内服療法は有効である。
- 5) HTLV-1 感染者においては糞線虫との重複感染の頻度が高く、移植、免疫抑制療法、抗癌化学療法により播種性糞線虫感染症、糞線虫過剰感染症候群を呈する例がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・出雲周二

1]出雲周二. HTLV-1 感染症. II. ウイルス感染症 遅発ウイルス・レトロウイルス感染症. アクチュアル 脳・神経疾患の臨床 神経感染症を究める. 中山書店 辻 省次シリーズ総編集 pp129-135, (2014)

2]出雲周二. HTLV-1 感染症. 付録2 感染症関連ガイドラインと使用上の注意. アクチュアル 脳・神経疾患の臨床 神経感染症を究める. 中山書店 辻 省次シリーズ総編集 pp349-351, (2014)

3]Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S. 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 Jan;74(1):2-14.

4]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 May 6;9(5):e86144.

・岡山昭彦

1]岡山昭彦. HTLV-1 感染と自己免疫疾患における clinical questions. 臨床免疫・アレルギー科. 2014; 62(6):686-691.

2]Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Takajo I, Hashiba Y, Kai Y, Nagatomo Y, Okayama A. Treatment with anti-tumor necrosis factor biologics agents in human T-lymphotropic virus type 1 positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66:788-92. doi: 10.1002/acr.22205.

・中村龍文

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: 痙性対麻痺 (HAM を含む). 今日の治療指針: 897-899, 2015, 医学書院.

・高嶋博

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/ β 2m^{-/-} (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.

8]松浦英治 高嶋博 HTLV-1 関連脊髄症 別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患 3(1), p.29-35, 2014 年

9]松浦英治 出雲周二 HTLV-1 associated myelopathy (HTLV-1 関連脊髄症; HAM)―日常臨床における HTLV-1 の理解と HAM 診断のピットフォール― 脊椎脊髄ジャーナル 27(8), p.747-753, 2014 年

・久保田龍二

1]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. 9(5):e86144, 2014

2]Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S. Visualization of HTLV-1-specific cytotoxic T lymphocytes in the spinal cords of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. J Neuropath Exp Neurol.74(1): 2-14, 2015

・山野嘉久

1]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.

2]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. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. J Clin Invest, 124(8):3431-3442, 2014.

3]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 Running head: Novel

severity grade markers for HAM/TS. Annals of Clinical and Translational Neurology, in press

4]Coler-Reilly A, Ando H, Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Clinical and Experimental Neuroimmunology, 5(108-109), 2014.

5]Kawamata T, Ohno N, Sato K, Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R, Yamano Y, Tojo A, Uchimarui K. A case of post-transplant adult T-cell leukemia/lymphoma presenting myelopathy similar to but distinct from human T-cell leukemia virus type I (HTLV- I)-associated myelopathy. SpringerPlus, 3:581, 2014.

6]山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM). 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ 神経症候群 (第 2 版), 30: 153-156, 2014.

7]山野嘉久. HTLV-1 の神経障害. 内科, 113(6):1431, 2014.

8]山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の分子病態に基づく治療戦略. 細胞, 46(6):258-261, 2014.

9]山野嘉久. ヒト細胞白血病ウイルス I 型関連脊髄症. 神経関連感染症 最新医学 別冊, 200-205, 2014.

10]新谷奈津美, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) に対する分子標的治療薬開発の現状と将来. 血液内科, 68(1)30-35, 2014.

11]山野嘉久. 希少な慢性進行性の神経難病 HAM における治療有効性評価モデルの探索. 臨床評価 別冊, 41(3):504-508, 2014.

・藤田次郎

1]Kinjo T, Nabeya D, Nakamura H, Haranaga S, Hirata T, Nakamoto T, Atsumi E, Fuchigami T, Aoki Y, Fujita J. Acute respiratory distress syndrome due to Strongyloides stercoralis

infection in a patient with cervical cancer. Intern Med (in press).

2] 臍液から活動性の糞線虫を認めた一例 東新川実和、平田哲生、大城 勝、石川雅士、田中照久、岸本一人、外間 昭、金城 渚、金城福則、藤田次郎 *Clinical Parasitology* 24(1): 84-86, 2014

3] イベルメクチン連続投与により軽快した糞線虫過剰感染症候群の1例 田中照久、平田哲生、東新川実和、岸本一人、外間 昭、金城福則、池宮城秀一、大屋祐輔、藤田次郎 *Clinical Parasitology* 24(1): 87-90, 2014

4] 目でみる胸部疾患(117) ニューモシスチス肺炎 柴原大典、大湾勤子、仲本 敦、知花賢治、藤田香織、久場睦夫、藤田次郎 *国立沖縄医誌* 34: 6-7, 2014

5] HTLV-1 関連希少難治性疾患における臨床研究の全国展開と基盤整備(呼吸器疾患) 藤田次郎 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(研究代表者 岡山昭彦) 平成 25 年度 総括・分担研究報告書 pp 18-22(2014 年 5 月)

6] 藤田次郎. 感染症 最近の動向 今日の治療指針 2015 pp 198-205 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編集(医学書院)

7] 嚢胞形成の経過を確認しえた成人 T 細胞白血病を背景としたニューモシスチス肺炎の1例 柴原大典、大湾勤子、知花賢治、仲本 敦、原永修作、藤田次郎 *日呼吸誌* 4(1): 96-100, 2015

・川上純

1] Kawashiri SY, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, Kawakami A. Ultrasonography and magnetic resonance imaging findings of rheumatoid arthritis-like arthritis in a patient with adult T-cell leukemia. *Mod Rheumatol.* 2014 Aug 13:1-5. [Epub ahead of print]

2] Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Iwamoto N, Horai Y, Kawakami A, Nakamura T. Ultrasonography as an additional item in the

American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Nov;53(11):1977-83.

・鴨居功樹

1] Koju Kamoi, Manabu Mochizuki: Pre-surround division technique: Precise cracks surrounding the posterior opacity prior to phacoemulsification in posterior polar cataract surgery., *J Cataract Refract Surg,* 2014.11; 40 (11) : 1764-176

2] Toshikatsu Kaburaki, Kenichi Namba, Koh-hei Sonoda, Takeshi Kezuka, Hiroshi Keino, Takako Fukuhara, Koju Kamoi, Kei Nakai, Nobuhisa Mizuki, Nobuyuki Ohguro, : Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab., *Jpn. J. Ophthalmol.,* 2014.03; 58 (2) : 120-130

3] Tatsushi Kawaguchi, Yuko Kawazoe, Koju Kamoi, Masaru Miyanaga, Hiroshi Takase, Sunao Sugita, Manabu Mochizuki: Clinical course of patients with Behçet's uveitis following discontinuation of infliximab therapy., *Jpn. J. Ophthalmol.,* 2014.01; 58 (1) : 75-80

4] Hiroshi Takase, Reo Kubono, Yukiko Terada, Ayano Imai, Shoko Fukuda, Makoto Tomita, Masaru Miyanaga, Koju Kamoi, Sunao Sugita, Kazunori Miyata, Manabu Mochizuki Comparison of the ocular characteristics of anterior uveitis caused by herpes simplex virus, varicella-zoster virus, and cytomegalovirus., *Jpn. J. Ophthalmol.,* 2014.11; 58 (6) : 473-482

・松浦英治

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/β^c null (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.

8]松浦英治 高嶋博 HTLV-1 関連脊髄症 別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患 3(1), p.29-35, 2014 年

9]松浦英治 出雲周二 HTLV-1 associated myelopathy (HTLV-1 関連脊髄症; HAM) ー日常臨床における HTLV-1 の理解と HAM 診断のピッ

トフォーラー 脊椎脊髄ジャーナル 27(8),p.747-753, 2014 年

2. 学会発表

・出雲周二

1]Izumo S. Neuropathology of Retrovirus Infection. International Workshop 3, Infection and Other Inflammation, 2014 年 5 月 21 日 第 55 回日本神経学会 福岡市

2]児玉大介、出雲周二、久保田龍二、松崎敏男、高嶋 博、出雲周二:HTLV-1 感染細胞のウイルスアセンブリーは N-アセチルラクトサミンとガレクチン-3 である。2014 年 5 月 21 日 第 55 回日本神経学会 福岡。

3]児玉大介、久保田龍二、松崎敏男、高嶋 博、出雲周二:HAM 患者 CD4+T 細胞表面の N-アセチルラクトサミン-ガレクチン-3 格子は細胞外ウイルス会合体かもしれない。2014 年 9 月 6 日 第 19 回日本神経感染症学会 金沢。

・岡山昭彦

1]梅木一美, 橋倉悠輝, 山本成郎, 岡山昭彦. 高感度 PCR 法および Line Immunoassay による HTLV-1 抗体陽性の確認. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014. 東京都

2]橋倉悠輝, 梅木一美, 山本成郎, 長谷川寛雄, 柳原克紀, 岡山昭彦. MT-2 細胞株の HTLV-1 プロウイルスの組み込み部位および内部構造の多様性. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会. P-14. 2014. 東京都

3]Okayama A, Iwanaga M, Sagara Y, Hidaka T, Umekita K, Nakano K, Watanabe T, Yamano Y, Horai Y, Nakamura H, Kawakami A. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Biomarkers in Patients with Rheumatoid Arthritis. 2014 ACR/ARHP ANNUAL MEETING. 2014. Boston

4]梅木一美, 橋倉悠輝, 山本成郎, 岡山昭彦. HTLV-1 抗体確認試験としての Line Immunoassay の有用性. 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会. 2014. 福岡市

5]Okayama A. HTLV-1 infection and associated diseases. Seminar in Department of Immunology and Infectious Diseases, HSPH. 2014. Boston

6]岡山昭彦, HTLV-1 感染症と慢性炎症性疾患. 京都大学ウイルス研究所セミナー. 2014. 京都市・中村龍文

1]松尾朋博、中村龍文、大庭康司郎、望月保志、宮田康好、酒井英樹:プロスルチアミン経口薬により HTLV-1 関連脊髄症に随伴した過活動膀胱患者の症状は軽快し、尿中バイオマーカーも低下した. 第 21 回日本排尿機能学会、2014 年 9 月、岡山

2]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.

3]Matsuo T, Nakamura T, Miyata Y, Ohba K, Sakai H: Oral administration of prosultiamine improved the symptoms in patients with overactive bladder associated with HTLV-1-related myelopathy/tropical spastic paraparesis, and also reduced urinary biomarkers. International Continence Society 2014, Rio de Janeiro, Brazil

4]Matsuo T, Nakamura T, Ohba K, Miyata Y, Sakai H: Oral administration of prosultiamine results in symptom improvement in patients with overactive bladder due to HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. XII International Symposium of HTLV in Brasil, 2014 Dec. Sao Paulo, Brasil

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

・高嶋博

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)

・久保田龍二

1]久保田龍二、松崎敏男、高嶋 博、出雲周二: HAM における HTLV-1 HBZ 特異的 CTL の検出。第 55 回日本神経学会学術大会。2014 年 5 月 福岡

2]児玉大介、出雲公子、久保田龍二、松崎敏男、高嶋 博、出雲周二:HTLV-1 感染細胞のウイルスアセンブリーは N-アセチルラクタサミンとガレクチン-3 である。第 55 回日本神経学会学術大会。2014 年 5 月 福岡

3]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:HAM 患者の筋力低下パターン of 検討。第 55 回日本神経学会学術大会。2014 年 5 月 福岡

4]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:エクソーム解析による HAM 疾患感受性遺伝子の探索。第 55 回日本神経学会学術大会。2014 年 5 月 福岡

5]久保田龍二、齋藤峰輝、高嶋 博、出雲周二:HAM における HTLV-1 抗原遺伝子変異と CTL 認識。第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2014 年 8 月、東京。

6]久保田龍二、松崎敏男、高嶋 博、出雲周二:HTLV-1 HBZ 特異的 CTL のエピトープ同定と HAM における検出。第 19 回日本神経感染症学会学術集会。2014 年 9 月、金沢

・山野嘉久

1]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.

2]余郷麻希子, 大本周作, 向井泰司, 安部宏, 相澤良夫, 高橋利幸, 山野嘉久, 鈴木正彦. 慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン療法後に、抗アクアポリン 4 抗体及び抗 HTLV-1 抗体陽性の脊髄長大病変を呈した 49 歳女性例. 第 210 回日本神経学会関東・甲信越地方会, 2014 年 9 月 6 日, 東京都(千代田区).

3]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).

4]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).

5]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, 齋藤 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).

6]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).

7]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).

8]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, 齋藤祐美, 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).

9]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).

10]遠藤寿子, 中島孝, 池田哲彦, 大田健太郎, 會田泉, 米持洋介, 山野嘉久. HAM の歩行不安定症に対する歩行改善プログラムに関する検討. 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).

11]寺田裕紀子, 鴨居功樹, 山野ちなみ, 山野嘉久. HTLV-1 キャリアに合併した関節リウマチに対する生物学的製剤の使用でHTLV-1 ぶどう膜炎と HTLV-1 関連脊髄症が悪化した1例. 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).

12]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).

13]山野嘉久. HAM の炎症慢性化における astrocyte を介した炎症悪性ループの重要性. 第55回日本神経学会学術大会, 2014年5月21日~5月24日, 福岡県(福岡市).

菊池崇之, 有福厚孝, 木村未祐奈, 佐藤健太郎, 本橋隆子, 木村美也子, 網中雅仁, 高田礼子, 八木下尚子, 山野嘉久. 患者 QOL の改善に向けた患者レジストリの満足度調査. 第55回日本神経学会学術大会, 2014年5月21日~5月24日, 福岡県(福岡市).

・藤田次郎

1]ニューモシスチス肺炎の治療中, 成人型 T 細胞性白血病を発病した1例 知花賢治, 藤田香織, 仲本 敦, 大湾勤子, 久場睦夫, 柴原大典, 藤田次郎 第305回日本内科学会九州地方会 (2014年5月31日, 熊本市, 熊本)

2]糞線虫過敏感染症候群により ARDS を発症した1例 山本朋子, 金城武士, 鍋谷大二郎, 原永修作, 平田哲生, 藤田次郎 第305回日本内科学会九州地方会 (2014年5月31日, 熊本市, 熊本)

・川上純

1]向野晃弘, 中根俊成, 樋口 理, 中村英樹, 川上 純, 松尾秀徳. Tsokos, G. C. シェーグレン症候群における抗 gAChR 抗体陽性例陰性例の比較検討. 2014/9/4-6. 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.

2]岩本直樹, 玉井慎美, 川尻真也, 西野文子, 高谷亜由子, 中島好一, 鈴木貴久, 寶來吉朗, 一瀬邦弘, 中村英樹, 折口智樹, 上谷雅孝, 川上純. 多角的画像診断によるシェーグレン症候群関節症の検討 一関節リウマチとの鑑別のために. 2014/4/24-26. 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会.

・鴨居功樹

1]Koju Kamoi, Yukiko Terada, Kazunori Miyata, Manabu Mochizuki, Kyoko Ohno-Matsui. Analysis of complications in patients with HTLV-1 uveitis. Asia-ARVO 2015.02.17

2]Koju Kamoi, Yukiko Terada, Kazunori Miyata, Manabu Mochizuki. Association of HTLV-1 uveitis with systemic inflammatory diseases and adult T cell leukemia, The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting, 2014.05.07

3]川口龍史, 尾碇憲子, 村上喜三雄, 鴨居功樹, 高瀬博, 杉田直, 造血器悪性疾患に合併した眼底病変に対する前房水を用いた包括的感染症 PCR の有用性, 第68回日本臨床眼科学会, 神戸, 2014.11.13

4]寺田裕紀子, 鴨居功樹, 山野ちなみ, 山野嘉久, HTLV-1 キャリアに合併した関節リウマチにおける生物学的製剤の使用で HTLV-1 ぶどう膜炎と HTLV-1 関連脊髄症が悪化した1例, 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014.08.22

5]鴨居功樹, 寺田裕紀子, 宮田和典, 望月學, HTLV-1 ぶどう膜炎の臨床像, 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014.08.22

6] 軽部央子, 鴨居功樹, 堀江真太郎, 高瀬博, 大野京子, 望月學, アダリムマブ導入でベーチェット病のぶどう膜炎を抑制できた一例, 第 48 回日本眼炎症学会, 東京, 2014.07.04

7] 福地麗, 宮永将, 高瀬博, 鴨居功樹, 横田眞子, 赤尾信明, 望月學, 東京医科歯科大学における眼トキソカラ症の検討, 第 25 回日本臨床寄生虫学会, 2014.06.14

8] 鈴木さやか, 鴨居功樹, 高瀬博, 大野京子, 富澤大輔, Myeloid/NK cell precursor acute leukemia の経過中に眼内浸潤がみられた 1 例, 第 118 回日本眼科学会総会, 東京, 2014.04.02

・松浦英治

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. 特許出願予定

・中村龍文

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)。

・山野嘉久

1] 特願 2014-226719, 発明者: 植田幸嗣, 石原誠人, 山野嘉久, 出願年月日: 2014 年 11 月 7 日、ヒト T リンパ好性ウイルス-1 (HTLV-1) 関連脊髄症 (HAM/TSP) の検査方法、及び検査用キット

2] 特願 2014-209669, 発明者: 山野嘉久、清野研一郎、武藤真人、出願年月日: 2014 年 10 月 14 日、 γ δ T 細胞の製造方法および医薬

3] 特許取得: 特許番号: 第 5552630 号、登録日: 2014 年 6 月 6 日、出願番号: 特願 2008-274514、

4] 発明者: 山野嘉久、新谷奈津美、出願年月日: 2008 年 10 月 24 日、HTLV-I 関連脊髄症を治療または予防するための医薬、および HTLV-I 関連脊髄症の患者に対する抗体療法の効果を試験する方法

2. 実用新案

なし

3. その他

なし

II. 分 担 研 究 報 告 書