

D. 考察

HAM 患者レジストリ（HAM ねっと）に登録された全国の HAM 患者 383 名の情報から、生体腎移植後 HAM の病態を理解するうえで有用と思われる、HAM の臨床経過や予後因子に関する情報を抽出した。

HAM の臨床的特徴を理解する上で、自然経過に関する情報は極めて重要である。今回、HAM ねっと登録患者における OMDS の各 grade への移行年数データを解析した結果から（表 2、図 5）、HAM の歩行障害進行の平均期間は、症状発現から片手杖歩行レベルになるのに 10 年、両手杖歩行レベルになるのに 14 年、歩行が全く不能になるのに 18 年かかることが示された。この結果から、一般的な HAM の経過は、これまで報告されてきたように緩徐進行性と思われるが、一方で、図 5 に示すように、発症から歩行不能（OMDS grade 9）になるまでの年数は、1 年以下から最大で約 50 年と、HAM の進行速度は個人差が極めて大きいことも、HAM の臨床経過の特徴として重要な点と思われる。特に、図 1 において注目すべき点として、OMDS grade 9 までは移行期間が段階的に増加しているが、OMDS grade 10 以上では移行期間が減少している点が挙げられ、これは、OMDS grade 10 以上に重症化している群の進行速度が、一般的な HAM と比較して極めて急速であることを示唆している。

そこで、発症から 2 年以内に OMDS の grade 5（片手杖歩行レベル）以上へ進行した「急速進行群」の属性について検討した（表 3）。その結果、急速進行群患者における現在の OMDS や HAQ-DI は有意に高く、HAM において、「発症早期の高い疾患活動

性は予後不良因子である」ことが示された。また、急速進行に関連する因子の解析によって（表 3）、輸血歴のある割合が有意に高いことが示され、さらに、輸血歴のある集団は有意に重症化していることが示された（表 4）。これまで、文献的に輸血から HAM 発症までの期間は約 3.3 年と短く、輸血が HAM の発症リスク因子であるという報告はあるが、輸血による HAM の進行速度や予後への影響に関する詳細な報告はない。今回の疫学調査研究によって、輸血歴は、HAM の発症リスク要因であるのみならず、発症後の予後不良因子であることが示された。

一般に、HTLV-1 関連疾患の生涯発症率は低く、感染から発症までの期間は長いこともあり、D+/R-生体腎移植のレシピエントに対する危険性は乏しいと考えられ、これまで禁忌とはされてこなかった。そこで今回、D+/R-生体腎移植の安全性を評価することを目的とした調査を行った。

まず、D+/R-生体腎移植によるレシピエントの HAM 発症率であるが、推定 5%以上と本邦の HTLV-1 感染者の HAM 生涯発症率約 0.3%と比較して著しく高率であった。本研究で把握した D+生体腎移植症例数は D+/R-生体腎移植症例と D+/R+生体腎移植症例を含むため、実際の D+/R-生体腎移植症例数は今回の推定値より少ない可能性が高く、また、HAM 症例は本学で把握している症例のみであり、実際の HAM 症例数は更に多い可能性がある。以上から、HAM 発症率は最低でも 5%であり、D+/R-生体腎移植によるレシピエントの HAM 発症率は更に高いと考えられる。

次に、腎移植後 HAM 症例の臨床経過であ

るが、早い症例では1年以内と感染後早期に発症し、また発症後の歩行障害の進行も急速であった。

以上から、D+/R-生体腎移植によるレシピエントのHAM発症率は、一般のHTLV-1感染者におけるデータから想定される以上に高く、また、感染からHAM発症までの期間は短く、HAM発症後の病状の進行は急速であることが示唆された。

日本移植学会の臨床腎移植登録から、2000年から2013年までで、生体腎については、ドナー(+)からレシピエント(+)が43例、ドナー(+)からレシピエント(-)が23例、ドナー(-)からレシピエント(+)が74例みられた。献腎については、ドナー(+)からレシピエント(-)の症例はみられず、ドナー(-)からレシピエント(+)が22例みられた。ドナー(+)からレシピエント(+)が1例登録されていたが、入力ミスかどうかの確認はまだなされていない。

レシピエント追跡調査データから、HAMに関する記載がないかどうか検索を行ったところ、1例、死因に「HTLV-1関連 ミエロパチー」との記載がみられた。この症例は1997年の移植症例であり、2011年に死亡と登録されているが、移植時の詳細登録でATLA抗体情報は得られていなかった。しかし、レシピエント追跡調査では、その他の合併症の内容については任意項目となっていることもあり、現在登録されているデータからの集計では過小報告となっている可能性が高い。

腎移植患者のHTLV-1感染とHAM発症に関する現状を明らかにし、発症リスクなどを詳細に検討し、腎移植医療をより安全な

ものとするために求められる今後の検討項目は以下の通りである。

既登録データから、HAMやATL発症率、患者生存率、移植腎生着率、発症リスクに関与する因子をこの4群を対象に比較検討する。また、透析療法や腎臓以外の移植など腎移植症例以外の結果との比較する。腎移植前陰性レシピエントのHTLV-1感染判定、ドナーとレシピエントの血液検体を用いたプロウイルス量の測定、ドナーとレシピエントの予後調査を行う必要がある。また、当該患者・家族および医療施設への相談支援体制の構築、相談可能な施設の紹介も含めた説明文書や診療マニュアルの配布など必要である。

最終的に、本研究成果は報告し論文化すると共に、関連学会での教育セミナーやシンポジウムでの発表を行う。得られた結果を元に指針を作成し、移植施設に通知し、ガイドラインや教科書などに反映させることが、求められる。

E. 結論

HAM ねつと登録患者 383 名を対象とした疫学調査研究結果から、HAM の臨床経過や予後因子に関する情報を抽出し、生体腎移植後 HAM 患者の臨床的特徴と比較検討した。その結果、HAM において発症後の進行が早く重篤化する「急速進行群」の特徴をまとめたところ、「輸血歴」のある患者が急速進行群に有意に多く、輸血歴が予後不良因子であることが示された。さらに、生体腎移植後 HAM の臨床的特徴が、輸血後 HAM の特徴と酷似していることが示された。これらの結果は、HAM において「移植歴」が、HAM 発症のハイリスク要因、かつ HAM の予後不良因子である可能性を強く示唆しており、今後、より多くの移植後 HAM 症例の情報収集とその詳細な解析の必要性が高いと考えられた。

今回の研究により、D+/R-生体腎移植の安全性が確立されていないことが示され、感染率や発症率を明らかにして生体腎移植の適応を改めて評価する必要性が示唆された。今後は、腎移植臨床登録集計報告をもとに HTLV-1 陽性腎移植ドナーおよびレシピエントの更に詳細な調査を行い、HTLV-1 感染者における腎移植の影響を明らかにするための基本情報の構築に努めたい。

日本移植学会の臨床腎移植登録で、2000 年から 2013 年の腎移植症例の中で、HTLV-1 感染と HAM 発症の危険群として、D(+) → R(-) 23 症例、D(+) → R(+) 44 症例、D(-) → R(+) 96 症例あることが明らかになり、これらの症例の詳細な解析が必要であり、この結果をもとに、腎移植における HTLV-1 感染に関する指針を作成し、腎移植のガイドラインにも盛り込まれることが必要である。

F. 健康危険情報

1. 厚生労働省からの Press Release 「生体腎移植におけるドナーの感染症への対応」(2014 年 12 月 12 日発行) (23 ページ)
2. 日本移植学会と日本臨床腎移植学会からの「腎移植における HTLV-1 感染に関する注意喚起」(2014 年 12 月 12 日発行) (24 ページ)

G. 研究発表

1. 論文発表

湯沢賢治. 高原史郎. 八木澤隆. 三重野牧子. 田邊一成. 腎移植臨床登録集計報告 (2014)2013 年実施症例の集計報告と追跡調査結果, *移植* 49(2・3): 240-261, 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.

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.

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 2014.

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.

Kawamata T, Ohno N, Sato K,
Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R,
Yamano Y, Tojo A, Uchimaru 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.

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.

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

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.

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.

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.

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.

2.学会発表

山内淳司, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 八木下
尚子, 谷澤雅彦, 小板橋賢一郎, 松井勝臣,
今井直彦, 河原崎宏雄, 中澤龍斗, 佐々木
秀郎, 山野嘉久, 力石辰也, 柴垣有吾.
HTLV-1 感染者からの腎提供は安全か?第
48 回日本臨床腎移植学会 2015 年 2 月 4-6
日.名古屋

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.

畠田まや子, 平田誠, 佐々木光穂, 樋野村
亜希子, 前畑みどり, 高橋一朗, 増井徹, 山
野嘉久, 吉良潤一, 米田悦啓, 坂手龍一. 難
病研究資源バンクにおける収集試料の
HLA タイピング実施による難病研究の推
進. 第 23 回日本組織適合性学会大会, 2014
年 9 月 13 日~15 日, 長崎県 (長崎市).

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).

佐藤知雄, 新谷奈津美, 安藤仁, 山内淳司,
國友康夫, 高橋克典, 斎藤祐美, 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,
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集会・第 26 回日本神経免疫学会学術集会合同, 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, 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, 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, 2014 年 8 月 22 日～24 日, 東京都 (港区). 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, 2014 年 8 月 22 日～24 日, 東京都 (港区).

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).

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, 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, 2014 年 8 月 22 日～24 日, 東京都 (港区).

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, 2014 年 8 月 22 日～24 日, 東京都 (港区).

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 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).

H. 知的財産権の出願・登録情報

なし

I. 引用文献

なし

報道関係者 各位

平成 26 年 12 月 12 日

【照会先】

健康局疾病対策課移植医療対策推進室

室長 阿萬 哲也(内線 2360)

室長補佐 田中 飛鳥(内線 2366)

健康局疾病対策課

課長補佐 前田 彰久(内線 2353)

(代表電話) 03(5253)1111

(直通電話) 03(3595)2256

生体腎移植におけるドナーの感染症への対応

- 1 今般、「HAMに対する革新的な医薬品等の開発促進に関する研究」(平成26年度厚生労働科学研究委託費難治性疾患実用化研究事業、研究代表者:山野嘉久聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター准教授)を行う厚生労働科学研究班から、
 - ・ ヒト T 細胞白血病ウイルス1型(以下「HTLV-1」という。)感染者をドナーとする生体腎移植により、移植前に HTLV-1 未感染の生体腎移植レシピエントが HTLV-1 に新規に感染し、腎移植後数年以内(早いものでは1年以内)に難治性疾患である HTLV-1 関連脊髄症(HAM)を通常の発症率に比べ高い割合で発症している
 - ・ 更に、発症後数年(早いものでは1年以内)で急速に重篤な状態(歩行困難)に進行する傾向があるとの情報を入手しました。
- 2 厚生労働省としては、上記情報は、因果関係の有無等について確認されていない部分があるものの、重大な健康問題となる可能性が否定できないことを踏まえ、日本移植学会の協力を得た上で、別途厚生労働科学研究の研究班を新たに設置して更に詳細な調査を行うこととしています。
- 3 また、調査の結果因果関係の有無等について確認されるまでの間の対応として、日本移植学会に対して、HTLV-1 の全例検査や陽性となった場合のレシピエントに対する十分なインフォームド・コンセントの実施等を会員施設に周知徹底していただくよう要請しました。

〔参考〕 日本移植学会から会員施設への伝達内容(ポイント)

1. 今後の腎移植症例の全ドナー、レシピエントの HTLV-1 感染の検査
2. HTLV-1 陽性ドナーからの腎移植、HTLV-1 陽性レシピエントの腎移植を行う場合には、HTLV-1 関連脊髄症(HAM)が早期に発症し、重症化した症例があったことの告知と同意
3. 現時点での腎移植後の陽性レシピエントに対する厳重な経過観察

(詳細は <http://www.asas.or.jp/jst/> を参照)

今回入手した情報については、因果関係等について未だ確認されていない部分があるため、報道に当たっては、生体腎移植のレシピエントの方々に過剰な不安を喚起することのないようご配慮方よろしく願いいたします。

腎移植における HTLV-1 感染に関する注意喚起

日本移植学会

日本臨床腎移植学会

厚生労働科学研究による班研究「厚生労働科学研究委託費難治性疾患実用化研究事業、研究代表者：山野嘉久聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター准教授」から、以下の情報が厚生労働省に寄せられました。

- 1, ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（以下「HTLV-1」という。）感染者をドナーとする生体腎移植により、移植前に HTLV-1 未感染の生体腎移植レシピエントが HTLV-1 に新規に感染し、腎移植後数年以内（早いものでは 1 年以内）に難治性疾患である HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) を通常の発症率に比べ高い割合で発症している。
- 2, 更に、発症後数年（早いものでは 1 年以内）で急速に重篤な状態（歩行困難）に進行する傾向がある。

これまで、一般的に HTLV-1 感染からの発病は ATL5%、HAM0.25%程度とされ、更に、感染から発病までは 50 年程度と考えられていたため、腎移植は禁忌とはされてきませんでした。また、特に東日本では、HTLV-1 感染自体が希であり、日常診療上、あまり注意が払われていないことも事実です。

しかし、上記の情報から、厚生労働省として、厚生労働科学研究による研究班を組織し、詳細な調査研究に着手し、日本移植学会と日本臨床腎移植学会は、これに協力することとしました。

腎移植後の免疫抑制状態により、一般的な HTLV-1 感染症の臨床経過とは異なる可能性は否定できません。前記の研究班の調査研究により、実態が解明されることとなりますが、それまでの間、下記の事項を腎移植施設が遵守されるよう、注意を喚起します。

- 1, 今後の腎移植症例の全ドナー、レシピエントの HTLV-1 感染の検査を行なう。
- 2, 陽性ドナーからの腎移植、陽性レシピエントの腎移植を行う場合には、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) が早期に発症し、重症化した症例があったことの告知と同意。
- 3, 腎移植後の HTLV-1 感染レシピエントに対する厳重な経過観察。

