

ているが、正常血球細胞や正常重要臓器での発現がない、または極めて低い分子について各種データベースを参照して選出し、医薬品としての開発を進めていきたい。

HAM の動物モデルの作製は病態解明や治療研究の推進に重要であるが、HTLV-1 はマウスに感染せず、またその他の動物も感染率が極めて低く、HAM 病態を再現した動物モデルの作製はこれまで困難であった。本研究班では、ヒト免疫系再構築免疫不全マウスを用いて、HTLV-1 感染モデル動物の樹立に成功しており、今年度は、HTLV-1 新規感染阻害作用に関するスクリーニング試験動物としての有用性が示された。HTLV-1 感染状態を vivo レベルで評価可能な貴重なモデルであり、今後は、感染成立後の抗 HTLV-1 活性をスクリーニング可能であるかについての検討が必要と考えられる。また、「HTLV-1 感染細胞に起因する中枢での慢性炎症病態」を再現するモデル動物の作製に関しても、様々な角度から研究が進められており、本研究班ではその作製を目指したい。

E. 結論

このように本研究では、HAM の新薬開発を阻害していた原因を解決するための研究を進め、革新的な医薬品の開発を促進する。標準的な有効性評価指標の確立は、今後開発される新規シーズの HAM に対する有効性の平等な評価に繋がり、HAM の有効な治療薬の開発を促進すると思われる。またサロゲートマーカーの確立は、さらに治験期間の短縮と費用軽減を実現し、新薬開発を飛躍的に促進するであろう。本研究班は、抗 CCR4 抗体を HAM の新薬として見出し治験まで発展させた成果を有しており、本研究でさらなる次世代の新規シーズを発掘

し、動物モデルでの検証などを通じて、前臨床試験、治験へと繋げていきたい。また「HAM ねっと」を利用した疫学調査は、HAM の病態を理解し、治療法への実践的な示唆を得るうえで有効であることが示された。特に、HAM の早期発見と早期治療の重要性が示されたが、今後「HAM ねっと」をさらに充実していくことで、HAM の早期発見から専門医への連携といった、全国的な HAM 診療ネットワークの発展に繋がり、HAM の診療レベル向上に資することが期待される。

F. 健康危惧情報

グレードA

コメント：本邦においてなんらかの健康への影響がある可能性があり、緊急性が高く、科学的根拠は完全には明確ではないが重大な健康問題となると予測される。

<通報内容：平成 26 年 10 月 14 日>

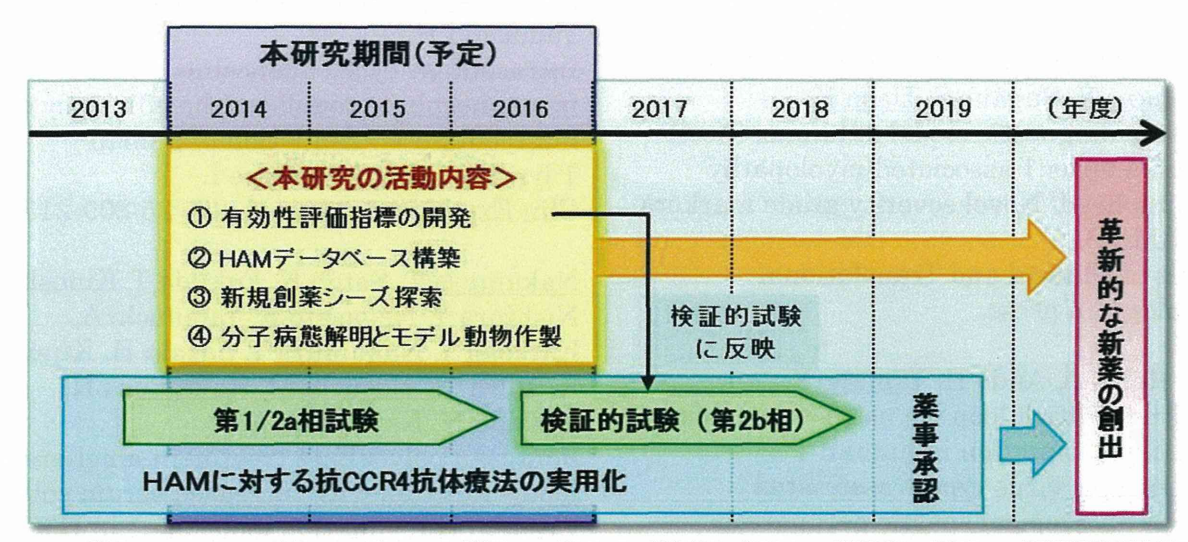
ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染者をドナーとする生体腎移植により、移植前に HTLV-1 未感染の生体腎移植レシピエントが HTLV-1 に新規に感染し、腎移植後数年以内（早いものでは 1 年以内）に難治性神経疾患である HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) を高率に発症している。更に、発症後数年（早いものでは 1 年以内）で急速に重篤な状態（歩行困難）に進行する傾向がある。

HTLV-1 陽性ドナーからの生体腎移植により、レシピエントが HAM を発症する可能性は、現在ある情報によると 5%以上と推定される。（根拠：当施設で把握している該当する HAM 症例は 5 例である（全例 2001 年以降の生体腎移植症例）。一方、日本移植学会・日本臨床腎移植学会が発行する腎移植臨床登録集計報告によ

ると、2000-2013年に施行されたHTLV-1陽性ドナーからの生体腎移植は64例である。上記報告では、同時期に施行された生体腎移植のドナーのうち4072名はHTLV-1検査未施行または不明または未記入となっているため、4072名のうち一部にはHTLV-1陽性者が含まれると考えられる。日本人の推定HTLV-1感染率は男性0.66%、女性1.02%であることから、約36名(4072人の0.8-0.9%)のHTLV-1陽性者が含まれると推定される。以上から、2000-2013年に施行されたHTLV-1陽性ドナーからの生体腎移植は計100例(64例+36例)程度と推定され、そのうちHAMの発症率は5%(5/100)以上と推定される。ちなみに、一般のHTLV-1感染者のHAM発症率は、生涯で0.25%であり、

生体腎移植によるHAM発症率は明らかに高率である。

これまでに把握した5例のHAMの発症時期は、生体腎移植後1年以内が2例、2年以内が2例、5年が1例である。HAMによる歩行障害の程度は、1年以内にはほぼ歩行不能が2例、1年以内に両手杖歩行が1例、2年以内に片手杖歩行が1例、3年以内に片手杖歩行が1例であり、いずれの症例も発症後数年で重篤な状態(歩行不能)となっている。これは、QOL改善を主な目的として生体腎移植を受けた患者やドナーの健康にとって、重大な影響を及ぼす問題と考えられる。



長期ロードマップと本研究の位置づけ

G. 研究発表

1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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
Running head: Novel severity grade markers for HAM/TS.

Annals of Clinical and Translational Neurology, in press.

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.

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.

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

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.

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.

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.

Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takahashi H.

Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.

PLOS ONE. 2014;9(5):e86144.

Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H and Izumo S.
Visualization of HTLV-1 Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patient With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. **J Neuropathol Exp Neurol.** 2015 ;74(1):2-14.

Saito M.
Neuroimmunological aspects of human T cell leukemia virus type 1- associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. **J Neurovirol.** 20(2):164-174, 2014.

Tanaka Y, Takahashi Y, Tanaka R, Kodama A, Fujii H, Hasegawa A, Kannagi M, Ansari AA, Saito M.
Elimination of human T cell leukemia virus type-1-infected cells by neutralizing and antibody-dependent cellular cytotoxicity-inducing antibodies against human T cell leukemia virus type-1 envelope gp46. **AIDS Res Hum Retroviruses.** 30(6):542-552, 2014.

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/γcnul (NOG) mice. **Retrovirology.** 11(1):74, 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.

中川正法.
ヒト T リンパ球向性ウイルス脊髄症 (HTLV-1 関連脊髄症) .
神経内科研修ノート 永井良三他編.
神経内科研修ノート, 診断と治療社, 東京, pp178-180, 2014.

中川正法.
レトロウイルス感染症 (HTLV-1 と HIV) .
化学療法の領域, 30(8):1584-1594, 2014.

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.

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), 29-35, 2014.

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), 747- 753, 2014.

2. 学会発表

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

J Kira. Peripheral blood T cell alterations in myelitis with various causes. PACTRIMS 2014 2014.11.6~8 Taipei.

J Kira. "Westernization" of Multiple Sclerosis in Japan: Genetic and Environmental Backgrounds Underlying The Rapid Changes in Epidemiological and Clinical Features of Multiple Sclerosis in Japanese. DFG-JSPS Symposium Shared Pathway in CNS Disorders 2014.6.30~7.2 ミュンヘン.

Shinohara K, Shiraishi M, Hasegawa Y. Changes in salivary stress biomarkers after Stroop test in patients with acute ischemic stroke. The 9th World Stroke Congress in Istanbul, October 22-25, 2014.

Suzuki Y, Atsumi C, Shimizu T, Yamada K, Sasaki N, Hasegawa Y, for the KSN investigators. NIH-time Score Predicts Outcomes of Patients with Iv-tPA Therapy in Real World Clinical Practice: The Kawasaki Stroke Network registry. The 9th World Stroke Congress in Istanbul, October 22-25, 2014.

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.

Okada Y, Hasegawa Y, Mori E, Nagahiro S, Truelsen T, Lindsten A, Yamaguchi T. On behalf of DIAS-J Investigators. The Japanese Desmoteplase DIAS-J Safety and Tolerability Trial Has Been Completed. Asia Pacific Stroke Conference, Sept 12-14, 2014, Taipei, Taiwan.

Matsuura E, Nozuma S, Watanabe O, Takashima H. Clinical manifestation and disease course of the patient with HAM/TSP. 13th ICNMD, Sept 10, 2014, Nice, France

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.

山野嘉久. HAM の革新的な医薬品等の開発促進に関する研究. 平成 26 年度厚生労働科学特別研究事業 進捗管理班 成果報告会, 2015 年 3 月 13 日, 東京都 (中央区) .

奥田求己, 池田 巧, 高橋孝多, 瀬尾和弥, 近藤正樹, 堀井基行, 武澤信夫, 水野敏樹, 久保俊一, 中川正法. 髄腔内バクロフェン療法 (ITB 療法) を受けた HTLV- I associated myelopathy(HAM)症例に対する運動療法とロボットスーツ HALR の歩行改善効果. 第 6 回 日本ニューロリハビリテーション学会学術集会. H27.2.21 秋田.

山野嘉久. HAM に対する革新的な医薬品の開発促進に関する研究. 平成 26 年度厚生労働科学研究費「HTLV-1 関連疾患研究領域」研究班合同発表会, 2015 年 2 月 7 日, 東京都 (港区) .

新谷奈津美, 山野嘉久. HAM における Th1-like CD4+CCR4+ T 細胞の発生機構と病態形成への関わり. 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) .

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) .

J Kira. Atopic diathesis model mice express tactile allodynia with glial inflammation in spinal cord. 第 43 回日本免疫学会学術集 2014.12.10~12.12 京都.

Kiuchi S, Tomaru U, Konno S, Miyajima S, Ishizu A, Kasahara M. Aberrant expression of

proteasomal $\beta 5$ subunit affects T cell repertoires in the thymus. 第 43 回日本免疫学会総会・学術集会, 2014.12.10~12.12, 京都.

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.

三次有奈, 山田真衣, 舘山ゆう, 楠由 宏, 志田玄貴, 中沢大悟, 外丸詩野, 三好秀明, 渥美達也, 石津明洋. 高血糖による好中球細胞トラップ (neutrophil extracellular traps : NETs) の形成亢進. 第 47 回北海道病理談話会(病理分科会), 2014 年 10 月.

志田玄貴, 中沢大悟, 舘山ゆう, 山田真衣, 楠由宏, 三次有奈, 外丸詩野, 渥美達也, 石津明洋. 抗ラクトフェリン抗体の病原性 第 47 回北海道病理談話会 (病理分科会), 2014 年 10 月.

伊藤智樹, 外丸詩野, 大村優, 戸松留花, 石津明洋, 笠原正典. プロテアソーム機能低下モデルマウスにおける脳機能障害の解析. 第 47 回北海道病理談話会 (病理分科会), 2014 年 10 月.

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) .

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.

齊藤峰輝, 塩浜康雄, 後川 潤, 田中勇悦. ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染予防法と新規 HAM 治療薬の検討. 第 26 回神経免疫・第 19 回神経感染症合同学術集会, 2014 年 9 月 6 日, 金沢.

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, 金沢 (石川) .

松浦英治、野妻智嗣、松崎敏男、渡邊 修、久保田龍二、出雲周二、高嶋 博. 過去 10 年間に当科に入院した連続 HAM 患者の筋力低下パターン. 2014 年 9 月 6 日, 第 19 回神経感染症学会学術集会, 金沢

J Kira. The peripheral blood T-cell subsets dynamics of oral fingolimod(FTY720) treated multiple sclerosis(MS) patients 第 26 回日本神経免疫学会 2014.9.4~6 石川.

J Kira. Modulation of experimental autoimmune encephalomyelitis in an atopic diathesis animal model. 第 26 回日本神経免疫学会 2014.9.4~6 石川.

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).

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 抗体療法の有効性および 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).

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).

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).

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).

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. 次世代シーケンサーによる HAM 疾患感受性遺伝子の探索. 2014年8月23日第1回 HTLV-1 学会, 東京都.

齊藤峰輝, 安間恵子, 松崎敏男, 高嶋 博, 松岡雅雄. HAM 発症関連ウイルス多型が宿主ウイルス遺伝子発現および臨床経過に及ぼす影響の解析. 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014年8月23日, 東京.

Penova M, Yasunaga J, Saito M, Sato T, Nozuma S, Matsuura E, Kubota R, Matsuzaki T, Izumo S, Takashima H, Yamano Y, Matsuoka M, Matsuda F, Tabara Y. Genome-wide association study of HTLV-1 associated myelopathy reveals association in the HLA locus in Japanese population, 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会, 平成26年8月22~24日, 東京.

山野嘉久. ・研究班活動の全体像について・HAM の有効性評価指標に関する前向き多施設共同臨床試験について~主旨と概要~・HAM ねっとの進捗状況と平成25年度疫学調査結果について. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業)「HAM の革新的な治療法となる抗 CCR4 抗体療法の実用化に向けた開発」班・厚生労働科学研究委託業務 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(難治性疾患実用化研究事業)) 「HAM の革新的な医薬品等の開発促進に関する研究」班, 平成26年度第1回合同班会議, 2014年7月30日, 東京(千代田区)

奥田求己, 池田 巧, 高橋孝多, 瀬尾和弥, 近藤正樹, 堀井基行, 武澤信夫, 水野敏樹, 久保俊一, 中

川正法. 髄腔内バクロフェン療法 (ITB 療法) を受けた HTLV-1 associated myelopathy(HAM) 症例に対する運動療法とロボットスーツ HALR の歩行改善効果. 第 4 回 ロボットリハビリテーション研究大会. H26.7.26 北海道.

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.

松浦英治, 大窪隆一, 渡邊, 高嶋博. 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—. 2014 年 6 月 14 日, 第 51 回日本老年医学会, 福岡市.

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).

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.

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.

J Kira. The Peripheral Blood T-cell Subset Dynamics of Oral Fingolimod (FTY720)-Treated Multiple Sclerosis Patients. 第 55 回日本神経学会学術大会 2014.5.21～24 福岡.

J Kira. Modulation of EAE in an atopic diathesis animal model. 55 回日本神経学会学術大会 2014.5.21～24 福岡.

松浦英治、野妻智嗣、松崎敏男、渡邊 修、久保田龍二、出雲周二、高嶋博. 過去 10 年間に当科に入院した HAM 患者 144 人の筋力低下パターンの検討. 2014 年 5 月 21 日, 第 55 回日本神経学会学術集会, 福岡市.

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. 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. 2014 年 5 月 21 日, 第 55 回日本神経学会, 福岡市.

齊藤峰輝, 塩浜康雄, 後川潤. HTLV-1 遺伝子およびサイトカイン発現抑制効果を指標とした HAM 治療薬・抗体医薬の検討. 第 55 回日本神経学会学術大会, 2014 年 5 月 23 日, 福岡.

木内静香, 外丸詩野, 紺野沙織, 石津明洋, 宮島祥太, 平川彩香, 笠原正典. 胸腺におけるプロテアソームキモトリプシン様活性サブユニットの発現と T 細胞選択. 第 103 回日本病理学会総会, 広島国際会議場・ANA クラウンプラザ (広島), 2014 年 4 月.

伊藤智樹, 外丸詩野, 大村優, 石津明洋, 笠原正典. プロテアソーム機能異常と脳機能の低下. 第 103 回日本病理学会総会, 広島国際会議場・ANA クラウンプラザ (広島), 2014 年 4 月.

竹中淳規, 大塚紀幸, 藤田裕美, 中馬誠, 外丸詩野, 石津明洋, 笠原正典. 高齢男性でみられた EBV 陽性肝脾 γ δ T 細胞リンパ腫の一例. 第 103 回日本病理学会総会, 広島国際会議場・ANA クラウンプラザ (広島), 2014 年 4 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

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

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、 $\gamma\delta$ T細胞の製造方法および医薬

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、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

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. 中村龍文

排尿障害の予防・治療剤(特許出願中、特願2011-269262、PCT/JP2012/067984). 中村龍文

ヒトT細胞白血病ウイルスHBZ蛋白質の検出方法 (出願中) 齊藤峰輝

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

III. 委託業務成果報告 (業務項目)

業務項目：

多施設共同前向き臨床研究

HAM 患者登録システム (HAM ねっと) を用いた HAM の疫学的解析

研究分担者 高田礼子 聖マリアンナ医科大学 予防医学教室 教授
研究協力者 八木下尚子 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 講師
鈴木弘子 聖マリアンナ医科大学病院 難病相談 看護師主任

研究要旨:

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は、極めて深刻な難治性希少疾患であり、新規治療薬の開発に対するニーズが高い。しかし、希少疾患であることから、治療薬開発に必要な自然経過や予後不良因子、治療効果などに関する情報が不足しており、新薬開発を困難とする原因となっている。本研究では、全国で HAM と診断された患者を対象として様々な臨床情報を収集するために構築した HAM 患者登録システム (HAM ねっと) について、運営を円滑かつ効率的に行うためのデータシステムの整備を行い、登録時点および2年間の前向き追跡調査で得られたデータから HAM 患者の臨床的特徴と投薬治療状況に関する疫学的解析を実施した。

HAM ねっとに登録後、電話での聞き取り調査が完了した患者のうち、1年目調査では383名、2年目調査では329名、3年目調査では289名のデータについて解析を行った。1年目調査時点での HAM 患者の平均年齢は62.2歳、男性25.8%、女性74.2%、平均発症年齢44.2歳、平均診断年齢は51.8歳、発症から診断までの平均年数は7.6年であった。

2年間の前向き追跡調査では、納の運動障害重症度 (OMDS) の平均は1年目調査時が5.9、2年目調査時が6.2、3年目調査時が6.3と経年的に有意に悪化していた ($p < 0.01$)。OMDS のグレードが2年間で改善することなく悪化した割合は全体の26.7%であり、グレード別にみるとグレード4、5では約2割の患者が悪化し、グレード6~8では3~4割の患者が悪化していた。さらに、ADL 評価指標である Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) も、1年目調査時に比較して2年目、3年目調査時の方が有意に悪化していた ($p < 0.001$)。このことから、HAM 患者の長期予後改善には、早期診断・早期治療介入により運動障害の進行を抑制することが重要であり、そのためには有効な治療法の確立が急務である。

一方、HAM 患者における服薬治療状況に関する調査結果から、ステロイド内服治療継続患者では、ステロイド内服の未治療者に比較して2年間で OMDS が悪化している者の割合が低く、運動障害の進行が抑制される傾向が認められており、ステロイド内服治療は HAM の長期予後改善に有効である可能性が示唆された。しかし、ステロイド内服治療継続患者においても運動障害重症度が悪化している者も認められることから、ステロイド内服治療を補完する新薬開発研究の推進が必要である。

上記から、HAM ねっとを利用した疫学調査は、HAM の病態を理解し、有効な治療法を開発する上で有用であることから、今後も登録患者の長期追跡調査を行い、精度の高いデータを集積することで新薬開発等の治療研究に資することが望まれる。

A. 研究目的

HAM は、有効な治療法がない極めて深刻な難治性希少疾患であり、新規治療薬の開発と治療法の確立に対するニーズが高い。しかしながら、治療薬を開発するために必要な自然経過や予後不良因子などの臨床情報は不足しており、また治療効果を判定するための標準的臨床評価指標 (surrogate marker) などが確立しておらず、新規治療薬の開発を困難としている。これらの問題を解決するためには、HAM に関する様々な臨床情報の収集および解析が必要であるが、HAM は希少疾患であるため、患者は様々な医療機関に点在しており、情報が効率的に集約されず、これを阻む大きな要因となっている。

そこで本研究では、HAM 患者登録システム (HAM ねっと) を対象とし、1) HAM ねっとの運営を円滑かつ効率的に行うためのデータシステムの整備を進めること、2) そのデータシステムを活用し前向き追跡調査で得られたデータを対象に分析を行い、登録時点の属性・特性を明らかにし、その1年後および2年後調査に参加した対象者の臨床的特徴ならびに投薬状況を明らかにすることの二つを目的とした。

B. 研究方法

「HAM ねっと患者登録センター」事務局を聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター内に設立し、全国で HAM と診断された患者を対象とする HAM 患者登録ウェブサイト「HAM ねっと」 (<http://hamtsp-net.com/>) を、平成 24 年 3 月に開設した。登録希望者は電話、Fax、または電子メールで登録資料の申し込みができるような体制を整えた。

登録者のリクルートには、様々な年代、地域、および環境の患者に対し本研究内容の情報を効率的に提供することが必要不可欠である。そこで広報用チラシを作成し、1) 連携する全国規模の患者会、2) 本研究の分担

研究者および研究協力者が診療する患者、3) 本研究班が主催する HAM 関連の講演会で講演資料と合わせて配布した。

本人の自由意思で参加を希望する患者には、「HAM ねっと患者登録センター」事務局より、当該研究の目的、内容について記載された説明文書、同意文書および HAM の診断時期等を確認する登録票等の登録書類一式を郵送した。その後、書面での同意が得られ、かつ HAM と診断された患者であることを書類で確認できた者を被験者として登録し、看護師による電話での聞き取り調査を実施した。登録及び聞き取り調査は平成 24 年 3 月 1 日から継続して行っており、第 1 回の聞き取り調査終了後 1 年を経過した被験者に対しては、随時第 2 回目の調査を行い、そのさらに 1 年後には 3 回目の調査を行った。

なお、看護師 2 名が聞き取り調査を実施するにあたり、HAM 専門外来で診療を行っている医師が半年間にわたり質問票に関して適切な聞き取りができるよう要領を指導した。調査の所要時間は約 45~60 分であり、質問内容は以下の通りである。

A) 患者の属性 (氏名、生年月日、出身地、診断時期、発症時期、家族構成、家族歴、既往歴、合併症の有無等)。なお、家族歴については、配偶者、第 1 度近親者 (父母、兄弟、姉妹、子供)、第 2 度近親者 (祖父母、おじ・おば、甥・姪、孫) に分類して聞き取りを行った。

B) 生活環境および生活状況 (同居家族職業、雇用形態、公的支援受給状況、各種制度への加入状況、障害者手帳の受領状況等)

C) IPEC-1 (高いほど歩行障害度が高い)¹⁾

D) 納の運動障害重症度: OMDS (0~13、高いほど運動障害度が高い)²⁾。OMDS の経年変化を評価する際はグレード 1 から 2 および 2 から 1 への変動は「変化なし」とした。

E) OABSS (過活動膀胱症状質問票、0~15 点、高いほど悪い)³⁾

F) ICIQ-SF (尿失禁 QOL 質問票、0~21 点、高いほど悪い) ⁴⁾

G) I-PSS (国際前立腺症状スコア、0~35 点、高いほど悪い) ⁵⁾

H) N-QOL (夜間頻尿 QOL 質問票、100 点満点、各質問項目の素点 (0~4 点) は高いほど QOL が低い。ただし、総得点は各質問回答の点数を反転し、最も高い QOL が 100 点になるよう算出されており、総得点が高いほど QOL が高くなる) ⁶⁾

I) HAQ (関節リウマチの生活機能評価、Health Assessment Questionnaire、HAQ-DI (Disability Index) は、8 項目 (着衣と身繕い、起立、食事、歩行、衛生、動作、握力、その他) に分類された 20 設問に 0~3 点で回答し、各項目の中の最高点を求め、その平均点を算出する。点数が高いほど身体機能障害が重症となる) ⁷⁾

J) SF-36 (健康関連 QOL 尺度 MOS 36 Item Short-Form Health Survey、8 つの下位尺度得点について、日本人の国民標準値を 50、標準偏差を 10 としたスコアリング得点) ⁸⁾

K) 服薬治療状況：ステロイド内服、ステロイドパルス、インターフェロンの投薬治療状況について、初回調査時点 (1 年目) の治療状況と、2 年目、3 年目調査時点でのそれぞれ過去 1 年間の服薬治療状況。なお、ステロイド内服治療については、初回調査時点から 3 年目調査時点までの計 2 年間治療を継続しているものを「治療継続群」、登録時から 2 年間一度も治療していないものを「未治療群」の 2 群と定義した。

L) その他、HAM の症状等：初発症状や症状発現時の年齢、発症要因と思われる事項 (輸血歴等) 等も含む。

聞き取り調査によって得られた回答は、本研究専用のデータシステムに入力された。入力されたデータは複数人での入力確認が行われた。入力の際には、基本的なデータバリ

デーションがかけられており、取り得る範囲内のデータのみ入力可能である。必須入力項目も設定されているため、入力ミスが大幅に軽減された。入力されたデータは、集計を進める過程でさらに丹念にチェックされ、必要であれば再度聞き取り確認を行い、矛盾するデータ、欠損データを可能な限り除去してデータの信頼性を高めた。データシステムはウェブサーバー上に構築され、全ての通信は SSL によって暗号化され、権限に応じてアクセスがコントロールされた (添付資料 3 「HAM ねっとデータシステム」)。

分析方法

名義尺度の独立性の検定には χ^2 検定を、2 群の平均値の比較は t 検定を、3 群以上の平均値の比較には一元配置分散分析を、経年的な比較には対応のある t 検定もしくは反復測定による一元配置の分散分析を実施した。OMDS と IPEC-1 の運動障害重症度との関連については Kendall の順位相関係数 τ_b を算出した。統計分析は IBM SPSS Statistics 22 を用い、有意水準は両側 5% とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会で承認された (承認番号：第 2044 号) 同意書を用いて、参加に伴う不利益や危険性の排除等について説明し、書面による同意を得た。

「HAM ねっと患者登録センター」事務局に送付された患者情報は、個人情報管理者により連結可能匿名化の方法によって患者 ID 番号が付与される。データは、個人情報管理者が「本研究専用のコンピュータ」において管理し、同意書は鍵付の書棚で管理している。データ解析においては ID 番号を用いることにより個人を特定できないようにし、登録患者の秘密保護には十分配慮する。研究結果を公表する際は、対象者が特定可能な情報は

切含まず、また本研究の目的以外に、得られた登録患者のデータを使用することはない。これらの方法によって人権擁護、およびプライバシーの保護に最大限の注意を払い、登録者に対して最大限の配慮に努めた。

C. 研究結果

(1) HAM ねっとデータシステム登録状況

平成 24 年 3 月 1 日から「HAM ねっと」申し込みを開始し、平成 27 年 3 月 3 日時点で 515 名の申し込みがあり、うち 409 名が登録、390 名の電話聞き取り調査を完了した。本報告では、調査対象者が該当年度で死亡した場合、聞き取り調査が困難であったり調査協力を断ったりしたなど理由で調査出来ない場合、登録後に HAM ではないことが判明した場合などを分析対象から除外した結果、1 年目分析対象者は 383 名、2 年目分析対象者は 329 名、3 年目分析対象者は 289 名となった。1 年目から 3 年目までの 3 時点とも分析対象である件数は 288 件であった。

なお、1 年目調査から 3 年目調査の間に死亡が確認された HAM 登録患者は 9 名（男性 3 名、女性 6 名）であり、平均死亡年齢は 66.3（±12.8）歳、死因は大腸癌が 2 名、食道癌、膀胱癌、肺炎、肺血栓塞栓症、心疾患、急性腸炎、老衰がそれぞれ 1 名であった。

(2) HAM 登録患者の属性・特徴

表 1 に登録患者の属性を示した。計 383 名の性別は、男性 25.8%、女性 74.2%であり、平均年齢は 62.2（±10.7）歳であった。平均発症年齢は 44.2（±14.9）歳、平均診断年齢は 51.8（±13.1）歳で、発症から診断までに平均で 7.6（±8.3）年が経過していた。平均罹病期間は 17.9（±11.3）年であった。初発症状としては歩行障害が全体の 81.9%と最も多く、次いで排尿障害（38.5%）、下肢の感覚障害（13.9%）であり、初発症状の排尿障害で男女差が認められた（男性 24.2%、女

性 43.5%、 $p<0.01$ ）。登録患者の中で、輸血歴がある者は全体の 19.1%であり、1986 年以前の輸血歴があるものは 14.9%であった（表 1）。

歩行障害以外の HAM の症状および治療状況については、排尿および排便障害では投薬治療の割合が最も多かった。足のしびれは 48.2%の患者が常にあり、「ときどきある」も含めると約 3 分の 2 の患者にみられた。足の痛みについては 23.3%の患者が常にありと回答していた（表 1）。

表 2 に登録患者の 1 年目調査時の居住都道府県ならびに出身都道府県を示した。表からも明らかなように全国に亘りばらつきがみられるが、居住都道府県は多い順に、1 位 鹿児島、2 位 福岡、3 位 神奈川、4 位 長崎、5 位 大阪であり、出身都道府県は多い順に、1 位 鹿児島、2 位 長崎、3 位 福岡、4 位 熊本、5 位 大分であった（表 2）。

(3) 納の運動障害重症度(OMDS)

3 年分の調査における OMDS の状況を表 3 に示した。最頻値は 1 年目から 3 年目にかけていずれも 5 であった（表 3、図 1）。OMDS のグレード 5 の割合は、1 年目調査時に比較して経年的に減少し、グレード 7、グレード 8 の割合が経年的に増加する傾向が観察された。

(4) HAQ による ADL

HAQ-DI と各下位項目について、3 年分の調査における登録患者全体の平均得点を表に示した（表 4）。HAQ-DI の平均は 1 年目調査時と比べ、2 年目・3 年目調査時で高かった。下位項目の平均については、経年的に高くなる傾向が観察される項目とそうでない項目が存在した。

(5) 排尿障害

排尿障害関連指標の各指標（OABSS、

ICIQ-SF、I-PSS、N-QOL) について、3年分の調査における登録患者全体の平均得点を表に示した(表5)。2年目調査時には1年目調査時と比べてI-PSSの平均得点が低かった。さらに3年目調査時には、2年目調査時と比べてOABSS、ICIQ-SFの平均得点も低下していた。

(6) 投薬治療状況3年分の集計

ステロイド内服治療を行っている者は、1年目43.9%、2年目46.9%、3年目48.1%であった。一方、ステロイドパルス治療実施状況は、いずれの調査年においても8%未満と低かった。さらに、インターフェロンの治療実施状況は、いずれの調査年においても約3~4%であり、ステロイド内服治療と比べてかなり低かった(表6)。

(7) 輸血歴の有無と患者の属性・特性

1年目調査時点での輸血歴の有無と登録患者の属性との関連を表7に示した。輸血歴がある者は、輸血歴が無い者に比べて、年齢、発症年齢および診断年齢が有意に高かった($p<0.01$)。さらに、OMDSおよびHAQ-DIについても輸血歴がある群は無い群に比べて有意に高かった($p<0.05$)(表7)。

(8) 急速進行性HAM患者の特徴

運動障害発現からOMDSのグレード5への移行年数が2年以下の「急速進行群」の属性・特性の検討を行ったところ、急速進行群の方が、非急速進行群と比較して、年齢、運動障害発現年齢、診断年齢、発症年齢は有意に高く、発症から診断までの年数ならびに罹病期間は有意に短かった($p<0.01$)。さらに、1年目調査時のOMDSおよびHAQ-DIについても急速進行群の方が有意に高かった($p<0.01$)。また、急速進行群で輸血歴のある割合が有意に高かった($p<0.01$)。治療との関連では、急速進行群の方がステロイド内

服治療を継続する割合が有意に高かった(表8)。

(9) ステロイド内服治療と患者の属性・特徴

1年目から3年目までの投薬治療データが揃っている280名について、治療継続状況を確認した。118名(42.1%)がステロイド内服治療を継続している一方、140名(50%)が一度もステロイド内服治療をしていなかった(表9)。

「治療継続群」と「未治療群」とその属性・特徴を比較検討したところ、治療継続群において、運動障害発現年齢および発症年齢は有意に高かった($p<0.05$)。一方、治療継続群の方が発症から診断までの年数ならびに罹病期間は有意に短く($p<0.001$)、急速進行性である割合が高かった($p<0.05$)(表10)。

(10) OMDSの経年変化

データが3年分揃っている288名の経年変化を検討したところ、OMDSの平均値は1年目5.91(± 2.29)、2年目6.15(± 2.41)、3年目6.30(± 2.40)であり、毎年有意に悪化していた(対応のある一元配置分散分析、 $F=38.01$, $df=1.79$ (Greenhouse-Geisserの補正), $p<0.01$; 多重比較、Bonferroni, 1年目、2年目、3年目全ての間で $p<0.01$)(表11)。

経年変化のパターンについて表12に示した。1年目から2年目にかけてOMDSのグレードに変化がない者が288名中233名(80.9%)と大多数であり、悪化した者は52名(18.1%)、改善した者は3名(1.0%)であった。1年目から2年目にかけてOMDSのグレードに変化がない233名のうち、2年目から3年目にかけてOMDSのグレードに変化がない者が87.1%を占めたが、12.4%の患者は悪化していた。一方、1年目から2年目にかけてOMDSのグレードが悪化した52名のうち、13.5%が2年目から3年目に向け

でも悪化し、改善した者は 7.7%しかいなかった。すなわち、1年目から3年目調査にかけての2年間で OMDS が改善することなく悪化した症例は 288 名中 77 名 (26.7%) であった (表 12)。

図 2 に 1 年目から 2 年目にかけて OMDS が悪化した群について、1 年目から 3 年目の調査における OMDS グレードの推移を示した。2 年目から 3 年目にかけて OMDS が悪化した者あるいは改善した者の OMDS グレードの変化量は最大で 2 段階であった。(図 2)。

また、OMDS グレード別の変化のパターンについて表 13 に示した。1 年目調査時と 3 年目調査時の OMDS を比較すると、1 年目の OMDS がグレード 5 の患者の約 8 割は 2 年間変化が見られなかった。一方、対象者数が少なくなることに注意が必要だが、1 年目の OMDS がグレード 6~8 の患者についてみると、2 年間変化が見られなかった患者は約 6 割に留まり、残りの患者のほとんどは OMDS が悪化していた。また、1 年目の OMDS グレード 4 の患者のうち、2 割の患者は 2 年間で OMDS がグレード 5 以上に悪化していた (表 13)。

(11) 投薬治療状況と OMDS の経年変化

表 6 に示す通り、ステロイドパルス投与およびインターフェロン投与については、治療ありの人数が少ないことから、今回はステロイド内服治療について、治療継続群と未治療群における 1 年目から 3 年目調査までの 2 年間の OMDS グレードの変化パターン (改善、変化なし、悪化) について検討した。治療継続群と未治療群で OMDS の変化パターンは有意ではないが関連する傾向がみられた。

OMDS の改善がみられた 3 名はすべてステロイド内服治療継続群の患者であった。さらに、治療継続群では、OMDS が変化なしの割合は 73.7% で未治療群 (69.3%) よりも高く、OMDS が悪化の割合は 23.7% で未治療群

(30.7%) よりも低かった (表 14)。

(12) HAQ-DI の経年変化

データが 3 年分揃っている 288 名の HAQ-DI の経年変化を検討した結果を表 11 に示す。HAQ-DI の平均値は 1 年目が 1.16 (± 0.68)、2 年目が 1.24 (± 0.69)、3 年目が 1.22 (± 0.67) であり、1 年目から 2 年目および 1 年目から 3 年目にかけて有意に悪化していた (対応ある一元配置分散分析、 $F=17.51$ 、 $df=1.71$ (Greenhouse-Geisser の補正)、 $p<0.001$; 多重比較、Bonferroni、1 年目と 2 年目の間、1 年目と 3 年目の間で $p<0.001$) (表 11)。

(13) 排尿障害関連指標の経年変化

データが 3 年分揃っている患者について排尿障害関連指標の経年変化を検討した結果を表 11 に示す。4 種類の排尿障害関連指標の間で経年変化に差異が認められた。

このうち、I-PSS の平均値は 1 年目が 15.0 (± 9.8)、2 年目が 13.8 (± 10.0)、3 年目が 13.5 (± 9.6) であり、1 年目から 2 年目および 1 年目から 3 年目にかけて有意に改善していた (対応ある一元配置分散分析、 $F=7.289$ 、 $df=1.47$ (Greenhouse-Geisser の補正)、 $p=0.003$; 多重比較、Bonferroni、1 年目と 2 年目の間で $p=0.045$ 、1 年目と 3 年目の間で $p=0.004$)。

また、OABSS の平均値は、1 年目と 2 年目は有意差が認められなかったが、2 年目から 3 年目にかけて有意に改善していた (対応ある一元配置分散分析、 $F=3.098$ 、 $df=1.69$ (Greenhouse-Geisser の補正)、 $p=0.055$; 多重比較、Bonferroni、2 年目と 3 年目の間で $p=0.012$)。

しかし、ICIQ-SF の平均値は 1 年目から 3 年目にかけてわずかに改善傾向を認めるものの、有意な変化は見られなかった (対応ある一元配置分散分析、 $F=0.728$ 、 $df=1.59$ (Greenhouse-Geisser の補正)、 $p=0.454$)。

一方、N-QOL の平均値は 1 年目が 83.7

(± 18.5)、2年目が85.4 (± 16.1)、3年目が83.3 (± 18.7)であり、2年目から3年目にかけて有意な悪化が認められた(対応ある一元配置分散分析、 $F=3.064$ 、 $df=1.75$ (Greenhouse-Geisserの補正)、 $p=0.054$ ；多重比較、Bonferroni、2年目と3年目の間で $p=0.018$)。

(14) OMDSの移行期間

OMDSのグレード移行期間を検討するため、1年目調査対象者についてグレード間の平均移行年数ならびに運動障害発現時点から各グレードに移行するまでの期間を算出した。

各グレード間の移行期間にばらつきが大きいことに注意が必要だが、グレード5から6にかけての移行年数の平均が最も大きく4.4 (± 4.9)年であり、ついでグレード3から4で3.5 (± 5.2)年、グレード4から5で3.4 (± 4.5)年であった(表15、図3)。このようにグレード3から6における各グレード間の移行年数が長かったのに対して、グレード7から11における各グレード間の移行年数の平均は1年前後と短かった。

また、運動障害発現年齢から各グレードまでの移行期間も算出した(表16、図4)。グレード5(片手杖歩行レベル)までの平均移行期間は10.4 (± 8.1)年、グレード6(両手杖歩行レベル)までの平均移行期間は14.3 (± 8.6)年、グレード9(歩行不能レベル)までの平均移行期間は18.2 (± 10.9)年であった。このように運動障害発現年齢からグレード9までは移行期間は単調に増加していた。一方、グレード10以上は、対象者が少なくなることに注意が必要だが、グレード9よりも平均移行期間が短い傾向が観察された(表16、図4)。

(15) IPEC-1とOMDSとの関連

HAM患者の運動障害重症度に関して、

IPEC-1の中の運動障害重症度とOMDSとの関連を検討し表に示した(表17)。IPEC-1のグレードとOMDSのグレードの間で強い関連が見られた(Kendallの順位相関係数 $\tau_b=0.868$, $p<0.001$)。このうち、IPEC-1のグレード3とOMDSのグレード5が完全に一致していた。しかしながら、IPEC-1のグレード2, 8, 9では50%以上一致するOMDSのグレードがなく、また、OMDSのグレード6, 7, 8, 9, 10, 12で50%以上一致するIPEC-1のグレードがなかった。

(16) SF-36による健康関連QOL

SF-36の8つの下位尺度について国民標準値に基づいたスコアリング得点を、全体、性別ごとに算出した。(表18、図5)。HAM登録患者全体は、国民基準値と比較した場合、8つの下位尺度全てにおいて50点を下回っており、特に「身体機能(PF)」の得点が 4.5 ± 18.9 点と著しく低く、次いで「全体的健康感(GH)」が 39.0 ± 10.4 点と低かった。男女間を比較したところ、「体の痛み(BP)」のみ女性が有意に低かった。

D. 考案

HAMねっと患者登録システムは、全国の患者に毎年聞き取り調査を行うことでHAMの病態の経年変化を前向きに捉えてHAM患者の基礎資料を得ることができる極めて有用な調査研究である。本研究のために構築されたHAMねっとデータシステムの活用により、平成26年度は効率的で正確なデータの取得と集積が実現できた。今後も追跡調査を継続して実施し、データが蓄積されることにより、HAM患者の病態の経年変化や治療との関連がさらに明らかになっていくことが期待できる。

本研究では、HAM患者の運動障害の経時変化について、1年目調査時点でのOMDSの各グレードへの移行期間に関する後向き

調査および2年間の前向き調査を実施した。

まず、後向き調査結果から、運動障害発現年齢から OMDS のグレード 4 および 5 への平均移行年数は 7.0(±6.6)年および 10.4(±8.1)年であった(表 16)。HAM 患者の発症から診断までの平均年数が 7.6(±8.3)年(表 1)であることから、診断時の OMDS のグレードはすでに 4~5 であったことが推測される。今後、HAM に関しての知見が増えて診断技術が進歩することにより、より軽症の時点から積極的な治療を開始できるようになることが期待される。

また、OMDS が悪化するにつれて運動障害発現年齢から各 OMDS のグレードへの平均移行年数が増加するだけでなく移行年数の分布も広がる傾向がみられ、運動障害の進行速度の個人差が大きいことが示された(図 4)。さらに、グレード 10 以上の平均移行年数はグレード 9 以下よりも短くなる傾向が認められ、急速に運動障害が進行する症例が認められた。一般に HAM 患者の経過は緩徐進行性と考えられているが、本研究で示す通り、1年目調査時点において運動障害発現年齢から OMDS グレード 5 までの移行年数が 2 年以下の急速進行例が患者全体の約 2 割存在していた。

本研究から明らかになった急速進行例の特徴の一つとして輸血のある患者の割合が高かった点が挙げられる(表 8)。輸血による HAM の発症・進行への影響に関しては、HAM 患者において輸血のある者の割合は極めて高いこと、輸血から HAM 発症までの期間は約 3.3 年と短いことから、輸血は HAM 発症のリスク因子であることが報告されている⁹⁾。しかし、HAM の長期予後に影響を与えるかに関しては明らかにされていない^{10, 11)}。1年目の調査結果から、輸血歴がある群の方が OMDS のグレードおよび HAQ-DI が有意に悪化していた。以上のことから、輸血歴のある HAM 患者の方が発症後の進行が

速く重症化しやすい傾向がみられ、輸血歴が HAM の予後不良因子である可能性が示唆された(表 7)。

次に、1年目から3年目調査時までの2年間の追跡調査結果から、HAM の運動障害は毎年悪化していくことが明らかにされ、ADL の指標である HAQ-DI についても経年的に悪化する傾向が認められた(表 11)。2年間の観察期間で OMDS のグレードが改善せずに悪化していた患者の割合は 26.7%を占めており(表 12)、なかでも1年目に OMDS のグレード 4、5 の患者では約 20%の者が悪化しており、グレード 6~8 の患者では 30~40%の者が悪化していた(表 13)。以上のことから、運動障害進行の抑制のための治療介入は十分ではなく、HAM の運動障害の進行を抑制するために有効な治療法の確立が急務である。

一方、排尿障害関連指標に関しては経年的に必ずしも一貫した変化傾向は認められなかった。排尿障害症状を評価する I-PSS および OABSS では経年的に改善する傾向が観察されたが、QOL 評価を含む ICIQ-SF や N-QOL については有意な改善傾向がみられなかった。これらのことから排尿障害症状については投薬や処置などである程度対処できているが QOL の改善にまで至っていない現状がうかがえる。また今後、HAM による排尿障害の臨床的評価指標の確立において重症度と QOL 評価尺度に関する詳細な解析が必要であると考えられた。

本研究では、HAM で現在用いられている主な治療法であるステロイド内服療法、ステロイドパルス療法、インターフェロン療法について、2年間の調査における治療状況と患者の特徴、運動障害症状の推移等について検討を実施した。

HAM に対するステロイド治療は保険承認されていないものの、いずれの調査年においてもステロイド内服治療を行っている者は、

40%台であった。一方、ステロイドパルス治療実施状況は8%未満、インターフェロンの治療実施状況は、約3~4%とかなり低かった(表6)。

HAMに対するステロイド内服療法の有効性については古くから報告されており¹²⁾、規模の大きな報告では、HAM患者131例を対象として経口プレドニゾロンが81.7%に有効、特に納の運動障害重症度で1段階以上改善した症例が69.5%と、高い有効率が示されている¹³⁾。しかしながらこれらの報告は、いずれも後ろ向きのケース・コントロール研究によって、短期的な効果を示したものであった。

本研究では、ステロイド内服の2年間治療継続群と未治療群について比較したところ、1年目調査時のOMDSのグレードに有意差は認められなかった(表10)。しかし、2年間の前向き調査の結果、治療継続群と未治療群でOMDSの変化パターンは有意ではないものの、治療継続群では、OMDSが改善および変化なしの割合は未治療群よりも高く、OMDSが悪化の割合は未治療群よりも低かった(表14)。さらに、OMDSが改善した患者はすべてステロイド内服治療を継続していた者であった。治療状況に関しては患者を対象とした聞き取り調査ではあるが、ステロイド内服療法の継続がHAMの長期予後改善に有効である可能性が示唆された。

一方、ステロイド内服治療継続群では、未治療群と比較して高齢で発症し、発症から診断までの年数も比較的短期間であり、急速進行群の割合も高かった(表10)。急速進行群の方が診断後早期にステロイド内服治療を行って運動障害の進行を抑制させるような治療方針が普及している様子がうかがえる。しかしながら、ステロイド内服治療継続群においても約2割の患者でOMDSが悪化していた(表14)。今年度はステロイド内服治療の継続の有無について分析しているが、今後

はステロイドの用量・用法に関する情報を収集した分析が必要である。また、HAMの長期予後を改善する上で、ステロイド治療を補完する新薬開発の必要であると考えられた。

本研究では、運動障害重症度を評価する尺度としてOMDSとIPEC-1を用いている。HAMに関する国際研究を行う上で運動障害重症度の測定尺度の標準化は重要である。わが国で用いられているOMDSとブラジル、イギリスで用いられているIPEC-1の運動障害重症度を比較した結果、両者に強い関連が認められた。しかし、OMDSグレードの最頻値である5、次に人数の多い6とIPEC-1のグレードとで不一致の割合が多い(表17)ことは、HAMの運動障害の国際比較研究をしていく上で大きな障害になる。

OMDSについて、1年目の後向き調査から各グレード間の移行年数を分析した結果、グレード5から6の平均移行年数は4.4年と最も大きかった(表15、図3)。また2年間の前向き調査においてもグレード5の患者は同グレードに2年間留まっている割合がグレード6以上に比べて高い傾向がみられた(表13)。グレード5(片手杖歩行レベル)のなかには片手の支えだけで十分な患者だけでなく、時々両手の支えを必要とするグレード6(両手杖歩行レベル)に近い患者も含まれている(表17)。治療効果等の臨床的評価指標としてOMDSを用いる上では、グレード5の細分化の検討が必要になると考えられた。

さらに、本研究の結果から運動障害重症度を明確に判別が出来るように運動障害状態を定義する文言を精査し再定義することも今後、研究的に取り組むべき課題として挙げられる。その際には、文化による差の影響を最小限に出来るよう、具体的には車椅子を当然に用いる西洋的な住宅文化と、靴を脱いで畳に上がる日本的な住宅文化など多文化の住宅生活環境も考慮した運動障害重症度の