

厚生労働科学研究委託費 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))
委託業務成果報告 (業務項目: 多施設共同前向き臨床研究)

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の有効性評価指標に 関する前向き多施設共同臨床研究の取り組み

研究分担者 氏名 : 中川正法
所属機関: 京都府立医科大学大学院医学研究科
職名 : 教授

研究協力者 氏名 : 水野敏樹
所属機関: 京都府立医科大学大学院医学研究科
役職 : 教授

氏名 : 能登祐一
所属機関: 京都府立医科大学大学院医学研究科
役職 : 助教

研究要旨: HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の有効性評価指標に関する前向き多施設共同臨床研究を開始するために、京都府立医科大学医学倫理委員会に研究計画書等を提出し承認を得た。また、本研究を行うために HAM 患者の受診状況を調査した。約 40 名の HAM 患者が京都府立医科大学神経内科および関連施設に通院中であった。今後、これらの HAM 患者に本研究への参加を呼びかける予定である。

A. 研究目的

平成 22 年度から「HTLV-1 総合対策」が開始され、その解決に向け国レベルで取り組まれている。HAM は、進行性の痙性脊髄麻痺を特徴とする疾病で、有効な治療がなく患者の生活の質 (QOL) は大きく損なわれており、アンメットニーズの高い、極めて深刻な難治性希少疾患である。このため HAM は、2015 年 1 月 1 日から国の「指定難病」に認定された。HAM の治療は、現在、副腎皮質ステロイドやインターフェロン- α が主に使用されているが、これら薬剤は効果が不十分で、また副作用の問題もあり継続が困難である場合が多く、HAM 患者の機能予後は極めて不良である。HAM 患者の長期予後の改善に結びつく画期的な新規治療薬開発の要望が強い。

HAM に対して有効な新薬の開発を進めるためには、その有効性を証明する検証的臨床試験 (治験) が必要であるが、HAM は希少疾患であり (全国での患者数約 3000 名)、また欧米の先進国では患者数が少ないことから、薬効を評価するための「有効性評価指標」が確立しておらず、新薬開発が進展しない大きな要因となっている。本研究では、HAM に関する有効性評価指標 (バイオマーカーを含む) を開発するために、前向き多施設共同臨床研究を計画した。

B. 研究方法

京都府立医科大学神経内科外来および関連病院における HAM 患者の通院状況を電子カルテ等で調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は、京都府立医科大学医学倫理委員会にて「ヒトゲノム・遺伝子解析研究（生殖細胞系列変異・多型）」としての許可を得た（ERB-G-23）。京都府立医科大学医学倫理委員会の許可を得るに当たり、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究の変更届」を必要とした。

C. 研究結果

表に示すように、38名のHAM患者が通院中であった。

	HAM 確 診 例	新 規 HAM	急 速 進 行 例	HTLV- 1 キ ャ リ ア ー
男性	16	0	1	0
女性	22	2	1	3
合計	38	2	2	3

HAM患者会であるアトムの会 関西支部交流会 2014年10月19日（日）舞洲で講演を行い、本研究への参加を呼びかけた。

D. 結論

今後、通院中のHAM患者を対象に、本研究への参加を呼びかける予定である。

E. 健康危惧情報

該当なし

F. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

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（札幌コンベンションセンター）

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（秋田ビューホテル）

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) 臨床像の検討

研究分担者 氏名 : 永井将弘
所属機関: 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター
職名 : 特任教授

研究協力者 氏名 : 野元正弘
所属機関: 愛媛大学大学院医学系研究科薬物療法・神経内科
役職 : 教授

研究要旨:

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

(倫理面への配慮)

解析にあたり、得られたデータは連結可能匿名化し個人情報の保護に留意した。

C. 研究結果

対象とした典型的 HAM 患者 7 例の平均年齢は 62.9 才で、6 例が女性であった。平均発症年齢は 57 才であった。髄液中の抗 HTLV-I 抗体価は全症例において 128 倍以上であった。ALS 様の臨床症状を呈した 1 例は 52 歳女性で、40 代に構音障害で発症。症状は緩徐進行、50 歳で嚥下性肺炎を併発した。

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

D. 考案

表 1

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

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

E. 結論

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

F. 健康危惧情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

安藤利奈, 岩城寛尚, 辻井智明, 西川典子, 永井将弘, 野元正弘
球麻痺型筋萎縮性側索硬化症様の症状を呈した HTLV-1 関連脊髄症の 1 例
第 55 回日本神経学会学術大会、
2014 年 5 月、福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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】Naive T 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, 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, 昨年度に引き続き末梢血 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, CCR6 の発現、およびイオノマイシン + PMA 刺激による IFN γ , IL4, IL9, IL17 産生細胞もそれぞれフローサイトメーターにて測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

C. 研究結果

CD4 陽性細胞中では、HAM において CD4T_{em} の割合が HC よりも有意に低かった (HAM 12.7 \pm 4.0, HC 17.6 \pm 3.3, p=0.0055)。CD4T_{em} は HC よりも高い傾向にあった (HAM 53.0 \pm 14.9, HC 41.3 \pm 15.0, p= 0.096)。一方 CD4Naive は HAM で低い傾向であった (HAM 30.1 \pm 16.1, HC 38.5 \pm 15.3, p=0.22)。CD8 陽性細胞中では、CD8Naive は HAM で有意に低かった (HAM 7.3 \pm 5.8, HC 35.8 \pm 22.2, p=0.00038)。また T_{em} も HAM では有意に HC よりも高かった (HAM 55.5 \pm 14.4, HC 38.8 \pm 18.1, p=0.020)。さらに T_{em}RA は有意に HC よりも高く (HAM 33.1 \pm 17.2, HC 22.5 \pm 13.7, p=0.040)、CD8T_s も HC より有意に高かった (HAM 53.1 \pm 18.3, HC 26.4 \pm 15.2, p=0.0039)。ケモカインレセプターでは、CD8 陽性細胞中の CXCR3 陽性細胞が HAM では有意に HC よりも低かった (HAM 14.4 \pm 13.2, HC 34.1 \pm 14.0, p=0.0034)。サイトカイン産生能では、今回検討した範囲では有意差のあるものはなかった。他の中枢神経炎症性疾患との同時比較でも、HAM では CD4T_{em} の増多や naiveT 細胞の減少が明らかであった。

D. 考案

今回の検討では HAM では NaiveT 細胞の減少や T_{em}, T_{em}, CD8T_{em}RA 増加など、慢性的な免疫活性化状態であることが確認されたが、

他の炎症性中枢神経疾患ではあまり活性化は明らかでなかった。また抑制性 CD8 細胞の増多や CXCR3 陽性細胞増多などもみられ、HAM の特殊性が推測された。

E. 結論

HAM 患者では CD4, CD8 それぞれにおいて T 活性化状態にあることが確かめられた。今後は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。

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)

- 1) Ainiding G, Kawano Y, Sato S, Isobe N, Matsushita T, Yoshimura S, Yonekawa T, Yamasaki R, Murai H, Kira J: Interleukin 2 receptor α chain gene polymorphisms and risks of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in southern Japanese. *J Neurol Sci* 337: 147-150, 2014
- 2) Cui YW, Kawano Y, Yamasaki R, Shi N, Masaki K, Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Tateishi T, Hayashi S, Kira J: Decreased CCR2 and CD62L expressions on peripheral blood classical monocytes in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol* 5: 92-96, 2014
- 3) Niino M, Mifune N, Kohriyama T, Mori M, Ohashi T, Kawachi I, Shimizu Y, Fukaura H, Nakashima I, Kusunoki S, Miyamoto K, Yoshida K, Kanda T, Nomura K, Yamamura T, Yoshii F, Kira J, Nakane S, Yokoyama K, Matsui M, Miyasaki Y, Kikuchi S: Apathy /

depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology* 14: 3, 2014

4) Kira J, Itoyama Y, Kikuchi S, Hao Q, Kurosawa T, Nagato K, Tsumiyama I, von Rosenstiel P, Zhang-Auberson L, Saida T: Fingolimod (FTY720) therapy in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis over 12-months: results of a phase 2 observational extension. *BMC Neurology* 14: 21, 2014.

5) Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, Masaki K, Sato S, Kawano Y, Ochi H, Kira J: Genetic and infectious profiles influence cerebrospinal fluid IgG abnormality in Japanese multiple sclerosis patients. *PLoS One* 9: e95367, 2014.

2. 学会発表

国際会議

1) “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

2) Peripheral blood T cell alterations in myelitis with various causes. PACTRIMS

2014 2014.11.6~8 Taipei

国内会議

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

2) 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

3) 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

4) 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

5) 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会 2014.12.10~12.12 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

HAM に対する新しい治療法—ポリ硫酸ペントサンによる治療戦略の構築に向けて

研究分担者 氏名 : 中村龍文

所属機関: 長崎国際大学 人間社会学部・社会福祉学科

職名 : 教授

研究要旨:

昨年度、HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) 患者に対するポリ硫酸ペントサンナトリウム (NaPPS) による治療を試みた。その結果、痙縮の改善を基盤とした歩行時間の短縮などの下肢運動機能の改善が得られた。さらに血清可溶性 VCAM-1 (sVCAM-1) の有意な上昇がみられ、10m 歩行時間短縮率と血清 sVCAM-1 上昇率とは中等度の正の相関を示した。このことにより HAM に対する NaPPS 治療効果は上昇した血清 sVCAM-1 が生物学的アンタゴニストとして機能し、また NaPPS が元来持っている血流改善作用と相まって、HTLV-I 感染細胞の脊髄内浸潤の抑制に起因している可能性が考えられた。本年度は、これらの成績を踏まえ、本薬剤による第 II 相臨床試験を立案し、本試験を開始した。

A. 研究目的

HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) に対して現在主に施行されている副腎皮質ホルモン剤などの免疫修飾療法には、その長期間に亘る使用において多くの問題点があり、それに代わる治療法の開発が切望されている。我々は以前にヘパリン治療を試み、その有効性を報告してきた。しかし、長期間に亘る治療を必要としている HAM においては、その安全性において忍容性を持つかどうか不明である。昨年度、50 年以上に亘り抗血栓薬および抗高脂血症薬としての有効性と安全性が確認されているヘパリンと同じポリサルフェートの一種であるポリ硫酸ペントサ

ンナトリウム (NaPPS) による治療を試み、その有効性と安全性を検討した結果、その有効性と安全性を検討した結果、重篤な有害事象の出現なしに、血清可溶性 VCAM-1 (sVCAM-1) の有意な上昇と共に、痙縮の改善を基盤とした歩行時間の短縮などの下肢運動機能の改善が得られた。このことにより HAM に対する NaPPS 治療効果は上昇した血清 sVCAM-1 が生物学的アンタゴニストとして機能し、また NaPPS が元来持っている血流改善作用と相まって、HTLV-I 感染細胞の脊髄内浸潤の抑制に起因している可能性が考えられた。これらの成績を踏まえ本年度は、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) による指導の

もと本薬剤による第 II 相臨床治験を立案し、PMDA への治験届を提出後、本治験を開始した。

B. 研究方法

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

4) 治験薬:

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

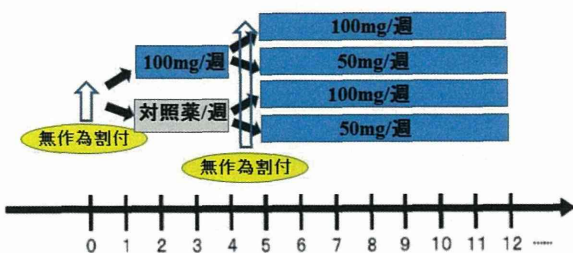
対照薬: 日本薬局方生理食塩水

5) 治験デザイン: 図 1 参照。

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

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

図 1. 治験デザイン



6) 評価・観察項目: 図2参照。

図 2. 評価・観察項目

1. 有効性の評価:

1) 神経学的所見

- ① 運動機能障害度
- ② 痙縮
- ③ クローヌス 他

2) 歩行テスト:

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

3) ウイルス学的評価 (血清および髄液):

HTLV-I プロウイルス量、HTLV-I 抗体価

4) 免疫学的評価 (血清および髄液):

1. 末梢血:

リンパ球幼若化試験

2. 血清および髄液:

① サイトカイン;

IFN- γ 、IL-4

② ケモカイン;

CXCL10、CCL2、CXCL9、CXCL11

③ 可溶性 IL-2R

④ 可溶性接着分子;

sVCAM-1、sICAM-1

⑤ ネオプテリン

5) 電気生理学的評価:

H/M 比、中枢運動神経伝導速度、F 波

6) 膀胱機能検査:

N-QOL スコア、OABSS スコア

2. 安全性の評価:

有害事象の確認

投与終了後 4 週間を観察期間とした。

G. 研究発表

1. 論文発表

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

2) Nakamura T, Satoh K, Nakamura H, Yamasaki H. Intracellular cyclic adenosine monophosphate regulates the efficiency of intercellular transmission of human T-lymphotropic virus type I. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2014;5:209-215.

3) Nakamura T, Satoh K, Fukuda T, Kinoshita I, Nishiura Y, Nagasato K, Yamauchi A, Kataoka Y, Nakamura T, Sasaki H, Kumagai K, Niwa M, Noguchi M, Nakamura H, Nishida N, Kawakami A. Pentosan polysulfate treatment ameliorates motor function with increased serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 in HTLV-1 associated neurologic disease. *J Neurovirol.* 2014;20:269-277.

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

2. 学会発表

(国内学会)

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

(国際学会)

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 :

- 1) HTLV-I 関連脊髄症の予防または治療剤 特許出願中、(日本)特願 2013-538578、(米国) 14/351, 242、(欧州)12840392. 0.
- 2) 排尿障害の予防・治療剤(特許出願中、特願 2011-269262、PCT/JP2012/067984).

2. 実用新案登録 : なし。

3. その他

HAM 患者にみられる筋力障害の臨床的評価

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

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

研究要旨: HAM の発見以来、HAM の臨床症状は詳細に報告されてきた。一方、HTLV-1 関連筋炎の疫学的研究により HTLV-1 関連筋炎の存在は示唆されてきたが HTLV-1 筋炎を臨床的、病理学的に定義するに足る情報はいまだほとんどない。我々は HAM 患者の中に筋炎を合併している患者が存在する可能性を検討するため、HAM 患者の筋力低下を臨床的に評価して筋疾患の合併可能性を検討した。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。

A. 研究目的

HAM は HTLV-1 ウイルスに感染したヒトの 3% 前後に発症するウイルス性脊髄炎であり、HAM の発見以来、HAM の臨床症状は詳細に報告されてきた。その主な症状は、①痙性脊髄麻痺 (100%)、②排尿障害 (93%)、③軽度の感覚障害 (53%)、④下半身の発汗障害などであり、胸髄を中心とする慢性脊髄炎の症状としてとらえられている。

一方、HTLV-1 に関連する筋炎について疫学的研究により HTLV-1 関連筋炎の存在が示唆されてきた。ジャマイカや日本 (鹿児島) に於いて多発性筋炎における HTLV-1 抗体陽性率が 27.5% と一般感染率 11.6% に比して有

意に高いことが報告されている (1993 鹿児島)。しかしながら、HTLV-1 筋炎は臨床的、病理学的に定義することができないため HTLV-1 関連筋炎の存在については未だはっきりしない。我々は HAM 患者の中に筋疾患を合併している患者が存在する可能性を検討するため、HAM 患者の筋力低下を臨床的に評価して筋疾患の合併可能性を検討した。

B. 研究方法

過去 10 年間に鹿児島大学病院神経内科に入院した HAM 患者についてカルテベースに臨床情報を収集し、障害筋の分布・特徴について検討した。

(倫理面への配慮)

患者情報は収集にあたり全て匿名化され、それ以外に使用することのないセキュリティ対策の施された専用の PC に保存される。患者のカルテ情報を用いた後方視研究であり、患者の同意は不要である。本研究は鹿児島大学の IRB によって認可されている。

C. 研究結果

対象者について

- a. H14 年 3 月から H24 年 6 月まで入院加療した HAM 患者のべ 184 人に及んだ。そのうち複数回入院しているものが下記の通りであった。

入院回数	2回	3回	4回	5回
患者数	22人	3人	2人	1人

- b. HAM 患者人数としては 146 人だった。
c. 146 人中 45 人は別疾患加療目的入院など、適切に筋力評価を行っておらず除外し、HAM 患者 101 人について評価した。

筋力低下を示した患者について

- a. HAM 患者 101 人のうち、筋力低下がない患者が 3 人いた。のこりの HAM 患者 98 人すべてに下肢筋力低下が認められた。
b. 筋力低下のある HAM 患者の 52% は下肢のみに筋力低下が認められた。(48% は頸や上肢にも筋力低下があった)
c. 上肢のみ、あるいは頸部だけの筋力低下を示した HAM 患者は存在しなかった。
d. 下肢と頸部にのみ筋力低下を認めた例が 10.3% (9 例/87 例) に見られた。

障害されやすい筋について

<上肢>

大胸筋 44.4%
三角筋 22.9%
手根屈筋 18.9%
上腕二頭筋 15.4%
前腕伸筋 14.7%

<下肢>

腸腰筋 92.1%
大腿四頭筋 71.4%
前頸骨筋 57%
腓腹筋 43.3%
(Hamstrings は未評価)

<体幹>

頸屈筋群 28.7%
頸伸筋群 13.75%

腸腰筋の筋力低下について

HAM 患者 101 人のうち腸腰筋の筋力低下は 93 人 (92.1%) で認められた。腸腰筋の筋力低下がない患者が 8 人存在。内訳は以下の通り

3人	もともと筋力低下が認められない
2人	大腿四頭筋のみ筋力低下
1人	下腿 (TA と GC) の筋力低下
1人	大胸筋、手根屈筋、前頸骨筋の筋力低下とパーキンソニズムを認める
1人	手根屈筋と四頭筋の筋力低下 (+CTS?)

腸腰筋低下の HAM 感度

腰筋の筋力低下を来していた 93 人のうち、腸腰筋 (IP) だけが筋力低下していた患者が 20 人 (21.5%)。

腸腰筋の筋力低下の程度

- a. IP が MMT で 4 未満 (45 人) の患者について筋力の平均値は以下の通り。

	腸腰筋	大腿四頭筋	前頭骨筋	腓腹筋
MMT (Ave.)	2.6	3.3	3.4	3.8

- b. 93人中34人において、TAとGCは、MMT5。
- c. IPがMMTで4未満(45人)の患者においてTAとGCともにMMT5である症例が8人存在
- d. 93人について、2例を除いて、TAやGCの筋力はIPの筋力と比べて同等かあるいは強かった。

D. 考案

HAMにおける筋力低下は上肢においても、大胸筋、上腕二頭筋、前腕屈筋などの屈筋群の筋力低下が認められ、頸部の筋とともに近位筋・体幹筋の筋力低下が認められた。従来経験的に知られていたように腸腰筋障害が感度が高かったが、腸腰筋の選択制が高く、他の筋の筋力低下と比べても特徴的であった。HAMの筋力低下は近位筋にも見られ、筋疾患と鑑別することが困難であった。また、この筋力低下が一般的な痙性脊髄麻痺患者にみられる伸展筋群痙性麻痺と同様にとらえて良いか不明な点が残った。

E. 結論

HAMの筋力低下は近位筋が障害されることが多く、筋障害との鑑別が大変困難であることが明らかとなった。

F. 健康危惧情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Furukawa Y, Hashiguchi T, Minami R, Yamamoto M, Takashima H. Exacerbation of microcytic anemia associated with cessation of anti-retroviral therapy in an

HIV-1-infected patient with beta thalassemia. *J Infect Chemother.* 2014 Jun;20(6):387-9.

2. Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H. Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLOS ONE.* 2014;9(5):e86144.
3. Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, Takashima H, Watanabe O, Fukata Y, Fukata M. Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci.* 2014;34(24):8151-63.
4. Saito M, Tanaka R, Fujii H, Kodama A, Takahashi Y, Matsuzaki T, Takashima H, Tanaka Y. The neutralizing function of the anti-HTLV-1 antibody is essential in preventing in vivo transmission of HTLV-1 to human T cells in NOD-SCID/ γ cnull (NOG) mice. *Retrovirology.* 2014;11(1):74.
5. Maeda K, Idehara R, Hashiguchi A, Takashima H. A family with distal hereditary motor neuropathy and a K141Q mutation of small heat shock protein HSPB1. *Intern Med.* 2014;53(15):1655-8.
6. Hashiguchi A, Takashima H et al. Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs *J Peripher Nerv Syst.* In press
7. Eiji Matsuura, Ryuji Kubota, Yuetsu Tanaka, Hiroshi Takashima and Shuji Izumo. Visualization of HTLV-1 Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With

HTLV-1-Associated
Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis.
J Neuropathol Exp Neurol.
2015 ;74(1):2-14.

2. 学会発表

1. エクソーム解析による HAM 疾患感受性遺伝子の探索 Exome sequencing identifies novel rare variants in HAM/TSP 野妻智嗣, 松浦英治, 久保田龍二, 児玉大介, 松崎敏男, 渡邊 修, 三井純, 石浦浩之, 高橋祐二, 山野嘉久, 森下真一, 辻省次, 出雲周二, 高嶋 博 2014 年 5 月 21 日 第 55 回日本神経学会 福岡市
2. 過去 10 年間に当科に入院した HAM 患者 144 人の筋力低下パターンの検討 松浦英治, 野妻智嗣, 松崎敏男, 渡邊 修, 久保田龍二, 出雲周二, 高嶋 博 2014 年 5 月 21 日 第 55 回日本神経学会学術集会 福岡市 (ポスター)
3. HTLV-1 関連脊髄症の疾患活動性と発症年齢の関係 -HAM は発症年齢が高いほど急速進行する- 松浦英治, 大窪隆一, 渡邊 修, 高嶋 博 2014 年 6 月 14 日 第 51 回日本老年医学会 福岡市 (口演)
4. Clinical manifestation and disease course

of the patient with HAM/TSP Eiji Matsuura, Satoshi Nozuma, Osamu Watanabe, Hiroshi Takashima 2014 年 7 月 10 日 13th ICNMD, Nice, France (ポスター)

5. 次世代シーケンサーによる HAM 疾患感受性遺伝子の探索 野妻智嗣, 松浦英治, 久保田龍二, 児玉大介, 松崎敏男, 渡邊 修, 三井純, 石浦浩之, 高橋祐二, 山野嘉久, 森下真一, 辻省次, 出雲周二, 高嶋 博 2014 年 8 月 23 日 第 1 回 HTLV-1 学会 東京都 (口演)
 6. 過去 10 年間に当科に入院した連続 HAM 患者の筋力低下パターン 松浦英治, 野妻智嗣, 松崎敏男, 渡邊 修, 久保田龍二, 出雲周二, 高嶋 博 2014 年 9 月 6 日 第 19 回神経感染症学会学術集会 金沢市 (口演)
- H.** 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

沖縄県における HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 患者の実態および治療に関する検討

研究分担者 氏名 : 渡嘉敷 崇
所属機関 : 琉球大学大学院医学研究科
循環器・腎臓・神経内科学
職名 : 助教

研究協力者 氏名 : 波平 幸裕
所属機関 : 琉球大学医学部附属病院
役職 : 医員

研究要旨: 1992年1月より2015年1月20日までに当科で診断治療をしたHAM患者は23例(男性10例, 女性13例)で, そのうち現在も通院中の症例は16例である. 16例の内訳は男性7例, 女性9例で発症時年齢は 49.6 ± 11.3 歳ある. 初診時における納の運動障害重症度は 4.8 ± 1.7 であった. 治療ではステロイドを使用した症例が多く, 16例中14例で経口プレドニゾンが使用され, 6例はステロイドパルス療法を施行していた. 運動機能や感覚障害の改善など治療が有効と判断された症例は12例であった. しかしながら, 運動機能に関して納の運動障害重症度で1ランク以上の改善を得られた例はなかった. ステロイド治療およびインターフェロン療法, アリナミン療法の適応選択, 治療効果判定などに今後の課題があった.

A. 研究目的

1986年, 納らによりHAMの疾患概念が提唱され, 以降HAMの病態は明らかにされつつある. しかしながら根本的治療や治療方針に関しては未だ確立されていない.

南九州や沖縄県でHTLV-1感染者数が多い事が知られており, 現在の沖縄県におけるHAMの患者数を把握し, 県内各医療機関を縦断したネットワークを構築する事が今後の治療法の確立に向けて必要な時期にきていると考えられる.

当科で診断・治療を行ったHAM患者の実態をまとめ, これまでの治療法を検討する.

B. 研究方法

①実態調査: 現在および過去の診療患者数と当科における過去5年間におけるHAM新規発症(診断)者数, 年齢, 性別, 合併症, 罹病期間, 経過, 重症度, 検査データ, 治療内容について調査する.

②当科におけるHAM治療法について

当科でこれまでに行ったHAMに対する治療の内, 主な以下の治療法について検討する.

ア. ステロイド治療

イ. アリナミン静注療法

ウ. インターフェロン療法

エ. 下肢痙縮に対するボツリヌス治療

(倫理面への配慮)

現在当科への通院がなく、カルテ検索が可能な症例についてはカルテのみを参照とし発症時年齢、重症度、治療内容および効果について検索した。現在通院中の症例については治療選択にあたって本人からの同意を得て、治療を行った。

C. 研究結果

カルテ検索が可能な 1992 年 1 月より 2015 年 1 月 20 日現在までに当科で診断、治療を行った症例は 23 例(男性 10 例, 女性 13 例)であった。そのうち現在も当科へ通院・入院などの治療継続中の症例は 16 例である。過去 5 年間(2010 年 4 月 1 日から 2015 年 1 月 20 日)で新たに HAM と診断した症例は 5 例であった。

以下、現在当科通院中の 16 例について性別、発症時年齢、重症度、治療内容および治療効果について述べる。

16 例の内訳は男性 7 例, 女性 9 例で発症時年齢は 49.6 ± 11.3 歳ある。初診時における納の運動障害重症度は 4.8 ± 1.7 であった。

<治療について>

16 例中 14 例で経口プレドニゾロンが使用され, 6 例はステロイドパルス療法を施行された。運動機能や感覚障害の改善など治療が有効と判断された症例は 12 例であった。しかしながら, 運動機能に関して納の運動障害重症度で 1 ランク以上の改善を得られた例はなかった。インターフェロン療法については 16 例中 2 例に治療歴があり, 現在はプロウイルス量の減少により中止している。当科受診 1 年以内の 3 症例についてはアリナミン静注療法を施行した。運動機能に関して納の運動障害重症度で grade 1 以上の改善は得られていないが, 自覚的に「足が軽く

感じる」, 感覚障害の軽減などが得られた。

補助的な治療としてビタミン C, 塩酸チザニジン, 芍薬甘草湯, イブジラストなどを使用している。

また, 平成 23 年度に罹病期間 20 年で杖歩行可能であるが下肢痙縮により歩行バランス悪化を認めボツリヌス療法を実施した症例はリハビリテーション併用によりボツリヌス治療前とほぼ同程度の歩行機能が維持できていたため, 本人の希望により, 本年度にボツリヌス治療は実施しなかった。下肢痙縮の進行例で立位保持が出来なかった症例にボツリヌス治療を新規に実施した。リハビリテーション併用によりボツリヌス治療前とほぼ同程度の歩行機能が維持できた。

D. 考案

1994 年の旧厚生省研究班の調査では沖縄県で HAM 確診例は 80 例であった。

過去 5 年間で当科だけでも 6 例の新規発症患者がおり県全体の患者数は増加している可能性がある。当科での治療例についてはステロイドが主流で 16 例中 14 例に経口プレドニゾロンが使用され, 6 例はステロイドパルス療法を施行された。ステロイド治療による何らかの効果は 10 例に認めたが, 運動機能に関しては納の運動障害重症度で 1 ランク以上の改善は得られていない。納の運動障害重症度で 4 ないし 5 のランクの患者では改善点はそのランクを超えない事が多く, 治療効果判定には別の評価尺度が必要と思われる。インターフェロン療法に関しては現在も継続中のものは 1 例であった。プロウイルス量が高く, 比較的運動障害度の低～中等度の症例に関しては適応と考えられる症例もいるが, 通院で長期にわたる治療になるため, 通院自体の負担や副作用, 高額な医療費負担などの問題があり, 適

応と考えられる全ての症例への導入は困難な側面がある。

アリナミン静注療法は長崎大学中村らにより提唱されている治療法である。当科では2例に実施したが異常感覚の軽減や足の動きが軽く感じられるなどの効果が得られた。特記すべき副作用はなく安全に実施できる治療法として今後当科でも実施症例を重ねていきその効果および適応症例について検討していきたい。

HAM 患者の慢性期の運動機能障害として下肢痙縮の問題があり、本年度は1例にボツリヌス療法を実施した。リハビリテーション併用によりボツリヌス治療前とほぼ同程度の歩行機能が維持できた。今後、適応症例を検討し実施していきたいと考えている。

E. 結論

本年度はこれまでの当科での当科のHAM患者の実態を調査し治療内容を検討した。今後の新規治療薬の対象となり得る患者を検討する上でも必要と考えられた。

カルテ検索が可能な1992年1月より2015年1月20日現在までに当科で診断、治療を行った症例は23例(男性10例,女性13例)であった。そのうち現在も当科へ通院・入院などの治療継続中の症例は16例で、過去5年間(2010年4月1日から2015年1月20日)で新たにHAMと診断した症例は5例であった。

現在通院中の16例について経口ステロイドおよびパルス療法はほぼ全例で実施されていた。効果については運動機能に関して納の運動障害重症度でgrade1以上の改善を得られた例はなかったが、自覚

的な運動障害や感覚障害などに対する効果はあり、治療効果判定の評価スケールが必要と考えられた。

インターフェロン療法については長期にわたる治療となるため対員や費用など患者負担の点を考え、より積極的な適応となる症例を決定していく必要がある。

アリナミン静注療法は副作用の懸念が少ないと考えられ今後症例の蓄積により効果についての検討を重ねたい。

痙縮に対する治療としてボツリヌス療法を実施した。現在のところ2例のみであり今後適応症例およびボツリヌス施注の対象となる筋の選択および治療効果の評価法について検討を進める。

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

HTLV-1 *in vitro* 感染モデルの構築と薬剤スクリーニングへの応用

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: HTLV-1 感染細胞数の上昇は HAM 発症・進行の大きなリスクであり、感染者個体内での HTLV-1 感染拡大の抑制が必要である。対症的に用いられる IFN やステロイドの感染細胞低減効果は不十分であるため、新たな治療薬が求められている。一方で、治療候補薬のスクリーニングに資する至的な HTLV-1 感染モデルは存在しない。よって本研究では、HTLV-1 *in vitro* 感染モデルの構築を行い、HAM の治療や予防に有用な薬剤のスクリーニングに応用することを目的とした。作成されたモデルにて接着分子に対する抗体を用いて感染阻止実験を行った結果、感染抑制効果が認められ、薬剤のスクリーニングに応用可能であることが示唆された。

A. 研究目的

HAM は慢性進行性の難治性神経疾患であり、根治的な治療法が未だ無い。故に、発症予防と症状の進行防止が重要である。HTLV-1 感染細胞数の上昇が HAM 発症・進行の大きなリスクと考えられており、感染者個体内での HTLV-1 感染拡大の抑制が求められている。しかしながら、対症的に用いられる IFN やステロイドは多少の感染細胞数の低減効果が認められるものの効果は不十分であり、新たな治療薬が求められている。一方で、治療候補薬のスクリーニングに資する至的な HTLV-1 感染モデルは存在しない。近年、感染者個体内では樹状細胞が感染リザーバーとして働いている可能性が示唆されている。よって本研究では、樹状細胞を介した HTLV-1 *in vitro* 感染モデルの構築と、作製されたモデルを HAM の治療や予防に有用な薬剤のスクリーニングに応用することを目的とした。

B. 研究方法

HTLV-1 感染細胞は以下の二通りで作成した。まず、NOG マウスへヒト臍帯血由来造血幹細胞を移植しヒト化マウスを作製後、HTLV-1 産生細胞株を接種することで HTLV-1 を感染させた。作製された HTLV-1 感染マウス脾臓より HTLV-1 感染樹状細胞 (HTLVDC1) を抽出した (Fig1)。

Fig1. HTLV-1 産生樹状細胞の作製

