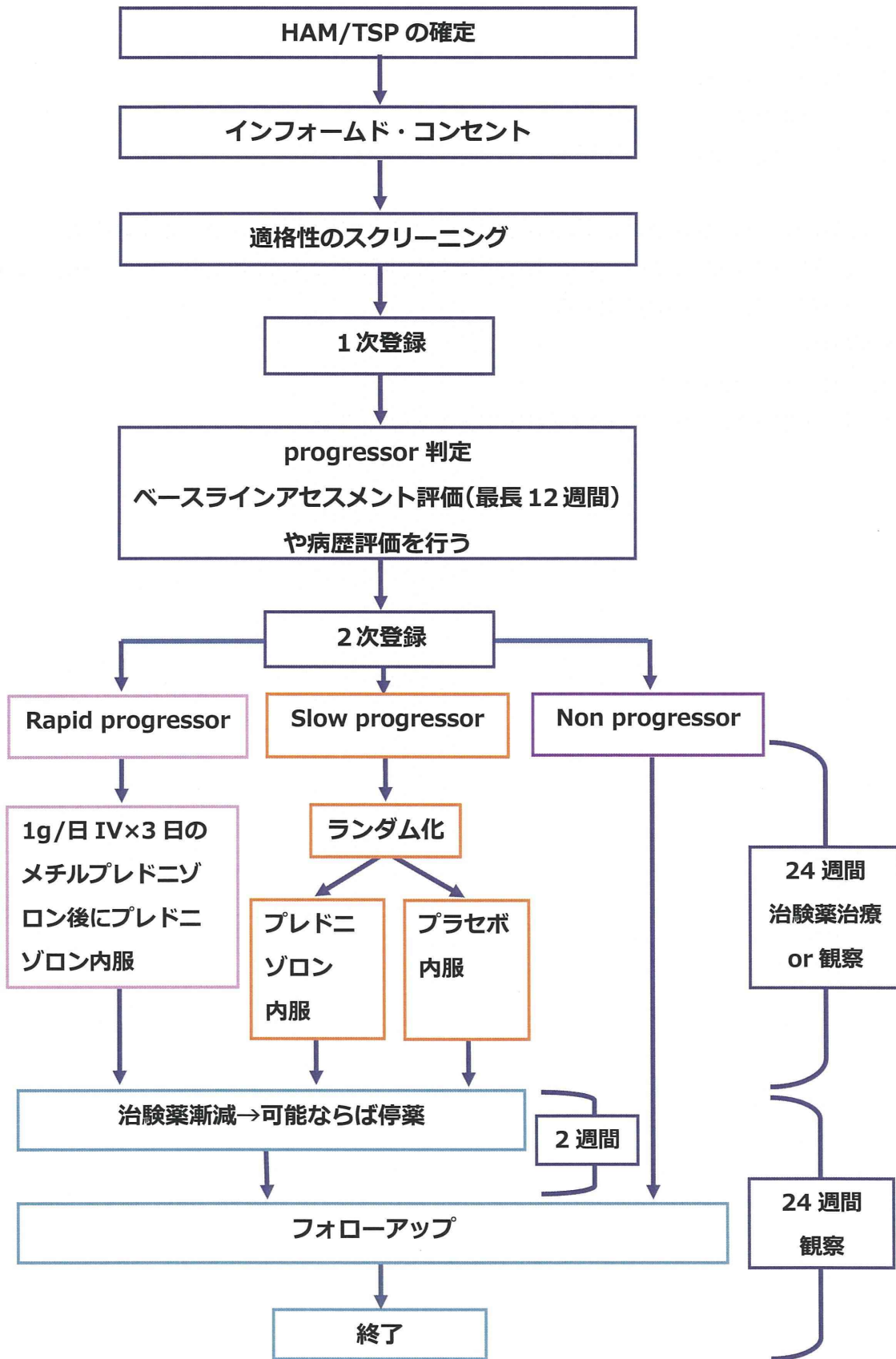


0.7. スタディシエーマ



0. 8. 目標症例数と試験期間

➤ 目標症例数

- ◆ Rapid progressor : 5 例*¹
- ◆ Slow progressor : 40 例
- ◆ Non progressor : 5 例*¹

* 1: Rapid progressor および Non progressor の症例登録に関しては、目標症例数 5 例に達した後も、Slow progressor が目標症例数 40 例に完全に達するまで、または試験期間が終了するまで募集を継続する。

➤ 試験期間

2015 年○月～○年○月

ただし、進捗状況によって試験期間の変更を行うことがある。

III. 学会等発表実績

様式第 19

学 会 等 発 表 実 績

委託業務題目 「HTLV-1陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築」

機関名 宮崎大学医学部内科講座免疫感染病態学分野

1. 学会等における口頭・ポスター発表

| 発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別） | 発表者氏名 | 発表した場所（学会等名） | 発表した時期 | 国内・外の別 |
|---|---|-------------------------------|-----------|--------|
| 高感度PCR法およびLine ImmunoassayによるHTLV-1抗体陽性の確認. | 梅木一美, 橋倉悠輝, 山本成郎, 岡山昭彦. | 第1回日本HTLV-1学会学術集会. | 2014年 8月 | 国内 |
| 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. | 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. | 第1回日本HTLV-1学会学術集会. | 2014年 8月 | 国内 |
| Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Biomarkers in Patients with Rheumatoid Arthritis. | Okayama A, Iwanaga M, Sagara Y, Hidaka T, Umekita K, Nakano K, Watanabe T, Yamano Y, Horai Y, Nakamura H, Kawakami A. | 2014 ACR/ARHP ANNUAL MEETING. | 2014年 11月 | 国外 |
| HTLV-1抗体確認試験としてのLine Immunoassayの有用性. | 梅木一美, 橋倉悠輝, 山本成郎, 岡山昭彦. | 第61回日本臨床検査医学会学術集会. | 2014年 11月 | 国内 |
| シェーグレン症候群唾液腺上皮細胞に対するHTLV- I 感染のin vitroでの影響について. | 中村英樹, 高橋良子, 寶來吉朗, 福田智美, 中村龍文, 小路武彦, 川上 純. | 第58回日本リウマチ学会総会・学術集会. | 2014年 4月 | 国内 |
| 抗HTLV-1抗体陽性関節リウマチ患者における抗TNF療法への反応性の検討. | 鈴木貴久, 高谷亜由子, 西野文子, 中島好一, 寶來吉朗, 川尻真也, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純. | 第58回日本リウマチ学会総会学術集会. | 2014年 4月 | 国内 |
| 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. | 寺田裕紀子, 鴨居功樹, 山野ちなみ, 山野嘉久. | 第1回日本HTLV-1学会学術集会. | 2014年 8月 | 国内 |
| HTLV-1ぶどう膜炎の臨床像. | 鴨居功樹, 寺田裕紀子, 宮田和典, 望月學. | 第1回日本HTLV-1学会学術集会. | 2014年 8月 | 国内 |

| | | | | |
|---|---|---|-----------|----|
| 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. | 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. | 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 8月 | 国内 |
| HAM患者登録システム「HAMねっと」を用いた疫学的解析. | 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. | 第1回日本HTLV-1学会学術集会. | 2014年 8月 | 国内 |
| 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. | 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. | 第1回日本HTLV-1学会学術集会. | 2014年 8月 | 国内 |
| 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. | 山野嘉久. | 第55回日本神経学会学術大会. | 2014年 5月 | 国内 |
| Time Trend and Age-Period-Cohort Effects on the Incidence of Patients with Adult T-Cell Leukemia in a Population-Based Study in Japan, 1991-2010. | Iwanaga M, Soda M. | The 56th ASH Annual Meeting and Exposition. | 2014年 12月 | 国外 |
| Monitoring clonal composition of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites. | Firouzi S, Yamochi T, Lopez Y, Suzuki Y, Nakai K, Sugano S, Watanabe T | 第37回日本分子生物学会年会. | 2014年 11月 | 国内 |
| HTLV-1 PVLと HLA Class I結合 peptideの乖離時間との関連. | 相良康子, 井上由紀子, 守田麻衣子, 後藤信代, 永正子, 矢持忠徳, 渡邊俊樹, 浜口功, 相良康弘, 清川博之. | 第62回日本ウイルス学会学術総会. | 2014年 11月 | 国内 |
| CD30 expressing cells in HTLV-1 carriers reveal abnormal nuclear morphology resembling flower cells. | Nakashima M, Yamochi T, Higashihara M, Watanabe T, Horie R. | 第76回日本血液学会学術集会. | 2014年 11月 | 国内 |

| | | | | |
|---|---|--------------------|----------|----|
| 長崎県におけるATL罹患率のAge-Period-Cohort解析:1986~2010年. | 岩永正子, 早田みどり. | 第1回日本HTLV-1学会学術集会. | 2014年 8月 | 国内 |
| 血中可溶性CADM1/TSLC1測定によるATL診断法の開発. | 中武彩子, 小林行治, 中畑新吾, 西片一朗, 岩永正子, 相良康子, 北中明, 天野正宏, 前田宏一, 末岡栄三朗, 瀬戸山充, 岡山昭彦, 宇都宮與, 下田和哉, 渡邊俊樹, 森下和広. | 第1回日本HTLV-1学会学術集会 | 2014年 8月 | 国内 |
| HTLV-1キャリアの可溶性CD30血中濃度と成人T細胞白血病発症リスク:症例対照研究. | 武本重毅, 岩永正子, ポルンクナ・ラティオン, 相良康子, 鶴澤耕治, 守田和樹, 渡邊俊樹. | 第1回日本HTLV-1学会学術集会. | 2014年 8月 | 国内 |

2. 学会誌・雑誌等における論文掲載

| 掲載した論文 (発表題目) | 発表者氏名 | 発表した場所 (学会誌・雑誌等名) | 発表した時期 | 国内・外の別 |
|--|--|--------------------------|-----------|--------|
| HTLV-1感染と自己免疫疾患におけるclinical questions. | 岡山昭彦. | 臨床免疫・アレルギー科. | 2014年 12月 | 国内 |
| Treatment with anti-tumor necrosis factor biologics agents in human T-lymphotropic virus type 1 positive patients with rheumatoid arthritis.+A34:C39 | Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Takajo I, Hashiba Y, Kai Y, Nagatomo Y, Okayama A. | Arthritis Care Res. | 2014年 5月 | 国外 |
| Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by HTLV- I that induces the niche of the salivary glands of Sjogren's syndrome patients. | Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T, Horai Y, Nakashima Y, Arima K, Nakamura T, Koji T, Kawakami A. | Arthritis Rheumatol. | 2015年 | 国外 |
| Pre-surround division technique: Precise cracks surrounding the posterior opacity prior to phacoemulsification in posterior polar cataract surgery. | Kamoi K, Mochizuki M. | J Cataract Refract Surg. | 2014年 4月 | 国外 |

| | | | | |
|---|--|--|----------|----|
| HLVL-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. | 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. | Clin Invest. | 2014年 8月 | 国外 |
| Mogamulizumab, an Anti-CCR4 Antibody, Targets Human T-Lymphotropic Virus Type 1-infected CD8+ and CD4+ T Cells to Treat Associated Myelopathy. | 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. | J Infect Dis. | 2015年 | 国外 |
| Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. | Coler-Reilly A, Ando H, Yamano Y. | Clinical and Experimental Neuroimmunology. | 2014年 | 国外 |
| 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. | Kawamata T, Ohno N, Sato K, Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R, Yamano Y, Tojo A, Uchimaru K. | SpringerPlus. | 2014年 | 国外 |
| HTLV-1関連脊髄症(HAM). | 山野嘉久. | 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). | 2014年 | 国内 |
| HTLV-1の神経障害. | 山野嘉久. | 内科. | 2014年 | 国内 |
| HTLV-1関連脊髄症(HAM)の分子病態に基づく治療戦略. | 山野嘉久. | 細胞. | 2014年 | 国内 |
| ヒト細胞白血病ウイルス I 型関連脊髄症. | 山野嘉久. | 神経関連感染症 最新医学 別冊. | 2014年 | 国内 |

| | | | | |
|--|---|------------------|----------|----|
| 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. | 新谷奈津美, 山野嘉久. | 血液内科. | 2014年 | 国内 |
| Epigenetic deregulation of Ellis Van Creveld confers robust Hedgehog signaling in adult T-cell leukemia. | Takahashi R, Yamagishi M, Nakano K, Yamochi T, Yamochi T, Fujikawa D, Nakashima M, Tanaka Y, Uchimaru K, Utsunomiya A, Watanabe T. | Cancer Sci. | 2014年 | 国外 |
| Development and validation of a new high-throughput method to investigate the clonality of HTLV-1-infected cells based on provirus integration sites. | Firouzi S, López Y, Suzuki Y, Nakai K, Sugano S, Yamochi T, Watanabe T. | Genome Med. | 2014年 | 国外 |
| CADM1 expression and stepwise downregulation of CD7 are closely associated with clonal expansion of HTLV-I-infected cells in adult T-cell leukemia/lymphoma. | Kobayashi S, Nakano K, Watanabe E, Ishigaki T, Ohno N, Yuji K, Oyaizu N, Asanuma S, Yamagishi M, Yamochi T, Watanabe N, Tojo A, Watanabe T, Uchimaru K. | Clin Cancer Res. | 2014年 4月 | 国外 |

IV. 研究成果の刊行物・別刷



解説

HTLV-1感染と自己免疫疾患における clinical questions*

岡山 昭彦**

Key Words : human T-lymphotropic virus type1 (HTLV-1), autoimmune diseases, immunosuppressive therapy

はじめに

ヒトTリンパ性ウイルス1型(human T-lymphotropic virus type1 ; HTLV-1)はデルタレトロウイルス(オンコウイルス)に分類され, 成人T細胞白血病(adult T-cell leukemia ; ATL)の原因ウイルスとして同定された. 本ウイルスは感染力が非常に弱く, 自然界では主に家族内(母児間, 配偶者間)でのみ伝播するため, 感染地域は限られており, 世界的にはアフリカ, 中南米, そして日本が主な浸淫地域である. 国内においても九州沖縄など西南日本に感染者が多く存在するとされてきた. しかし, 2000年代の調査においてはむしろ大都市圏において感染者が増加しており, 現在全国に約108万人の感染者が存在すると推定されている¹⁾.

本ウイルスに感染すると抗体が陽転し無症候性キャリアとなる. HTLV-1は血清中にフリーのウイルス粒子としてはほとんど検出されず, 感染標的であるリンパ球のゲノムに組み込まれたプロウイルスとして存在するようになる. このため(プロ)ウイルスの測定は感染細胞数の測定とほぼ同じことを意味する. また, 感染者ごとのウイルス量は大きく異なるが, 当然のことながらウイルス量の多い個体はより大きな影響を受けることとなる. HTLV-1により感染リンパ球の増殖と不死化が促され, 遺伝子異常を蓄積することにより, 一部の感染者では長い潜伏期間(おおよそ50年程度)

を経てATLを発症する. その発症リスク因子として母児間の伝播, 高ウイルス量が考えられている. また, このウイルスは癌ウイルスである側面のほかにHTLV-1関連脊髄症(HTLV-1 associated myelopathy ; HAM)と呼ばれる神経障害やHTLV-1関連ぶどう膜炎(HTLV-1 associated uveitis ; HU)と呼ばれる炎症性眼疾患をひき起こす²⁾³⁾. HTLV-1無症候性キャリアからのATLの生涯発症率はおおよそ5%であり, HAMやHUの発症率はそれぞれ0.3%, 0.1%とそれよりも低いと推定されている.

HTLV-1がどのようなメカニズムによって腫瘍性疾患であるATLと慢性炎症疾患であるHAMやHUの両者の原因となりうるかについてはいまだ不明の点が多い. また, HTLV-1感染者の中に呼吸器疾患やシェーグレン症候群, 関節炎などのその他の慢性炎症性疾患の合併が稀ならざみられることが判明し, HTLV-1がこれら自己免疫的機序を有する疾患と関連していることが疑われている⁴⁾. さらに近年, 関節リウマチ(rheumatoid arthritis ; RA)などに対して生物学的製剤や免疫抑制剤をはじめとした強力な治療が行われるようになったが, これらの薬剤の標的はHTLV-1の感染細胞であるTリンパ球と密接な関連がある. このためHTLV-1感染がこれらの疾患の原因となりうるかという病因論に加え, HTLV-1陽性自己免疫疾患における免疫抑制・調整治療にはなんらかの注意が必要であるかという疑問が生じている.

* HTLV-1 infection and autoimmune diseases.

** Akihiko OKAYAMA, M.D., Ph.D.: 宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野(☎889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原5200) ; Department of Rheumatology, Infectious Diseases and Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki 889-1692, JAPAN

表1 HTLV-1感染と自己免疫疾患において解決すべき clinical questions

| |
|----------------------------------|
| 1. HTLV-1感染は自己免疫疾患の原因となりうるか? |
| 2. HTLV-1陽性自己免疫疾患は病態が異なるか? |
| 3. HTLV-1感染自己免疫疾患では治療上の注意が必要か? |
| ・治療効果への影響 |
| ・日和見感染の合併 |
| 4. 自己免疫疾患合併はATLやHAMの発症危険因子か? |
| ・疾患そのもの影響 |
| ・免疫抑制(調整)治療薬の影響 |
| 5. HTLV-1感染が自己免疫疾患の診療に影響を与えるとすれば |
| ↓ |
| 診療開始時にHTLV-1検査が必要か? |

本稿においては、HTLV-1感染と自己免疫疾患およびその治療についての重要なclinical questions (表1)を、これまでの知見を踏まえてあげて考えてみたい。

HTLV-1感染と免疫異常

ヒトの体内におけるHTLV-1感染のターゲットは主にCD4陽性Tリンパ球であり、これまでに種々の免疫異常が報告されている。HTLV-1蛋白の一つであるTaxはNFκBの活性化などを介して感染した細胞の増殖やアポトーシス抵抗性を誘導する⁵⁾。無症候性キャリアにおいてCD4陽性CD25陽性T細胞数が増加し、ナイーブT細胞の産生が障害されていることが示されている⁶⁾⁷⁾。また、近年になりHTLV-1の重要な機能性分子としてHBZが同定された⁸⁾。HTLV-1の感染は一般的に制御性T細胞のマーカーとして知られるFoxP3陽性細胞(あるいはFoxP3陰性のメモリー細胞)に集積していることが示されている⁹⁾。HTLV-1感染はFoxP3発現増加に関与するが、HAMではFoxP3陰性インターフェロンγ陽性細胞の増加が示されている¹⁰⁾。これら、T細胞の機能あるいはサブセットの変化は炎症や免疫異常に関連する可能性がある。

個体レベルでは、HTLV-1無症候性キャリアにおいてはPPDのようなrecall antigenに対する皮肉反応が低下しており¹¹⁾、糞線虫などの日和見感染の増加が報告されている。さらに、C型肝炎ウイルス感染者における肝がん発生についてHTLV-1重複感染がある場合は高くなることも報告されている¹²⁾。多くのHTLV-1無症候性キャリアは生涯無症状であるが、HTLV-1感染細胞数の

多い個体においてはT細胞の機能異常が個体の免疫全体に影響を与える可能性がある。

HTLV-1感染は自己免疫疾患の原因となりうるか?

HTLV-1は感染したリンパ球のクローン増殖を促進し、不死化する。感染症などの原因でいったん活性化されたT細胞は、回復後の抗原刺激が消失した後はアポトーシスに陥るべきであるが、HTLV-1が感染しているT細胞では不必要に体内に残存するおそれがある。さらに、HTLV-1感染マウスではさまざまな炎症性サイトカインの産生が促進していることが示されている¹³⁾。このような免疫のバランスの変化はRAなどにおける炎症に重要な役割を果たすことが考えられる。

また、HAMにおいてはHTLV-1感染細胞が神経組織に入り込み、これを標的として攻撃するcytotoxic T-cellがサイトカインを産生することにより神経組織を2次的に障害するモデル(バイスタンダード効果)が提唱されている。さらに最近、HTLV-1感染細胞そのものがTh1様の機能異常を示すリンパ球に変化することやケモカインあるいはそのリガンド分子を介して慢性炎症のループを形成することが仮説として示されている¹⁴⁾。HAMで考えられているこのような慢性炎症病態は、HTLV-1陽性の自己免疫疾患の病態の一部を説明する可能性がある。

疫学調査においても、関節炎患者やシェーグレン症候群患者におけるHTLV-1抗体陽性率が高いことが示されている¹⁴⁾¹⁶⁾。さらに、HTLV-1陽性シェーグレン患者における唾液腺の病理学的解析において2次濾胞形成やCXCL13などの発現パターンが陰性患者と異なることが示されており、炎症の成り立ちにHTLV-1感染が影響を与えていることが示唆された¹⁷⁾。代表的自己免疫疾患である全身性エリテマトーデスについてはHTLV-1感染が関連するという報告と関連が無いという報告の両者がみられる¹⁸⁾。動物モデルにおいてはHTLV-1のトランスジェニックマウスにおいて、シェーグレン症候群や関節炎などの自己免疫疾患類似病態を生じることが示されている¹⁹⁾²⁰⁾。

これらのことを総合すると、RAやシェーグレン症候群などの自己免疫疾患がHTLV-1感染単独

の原因によって起こりうるかどうかは不明であるが、付加的因子としてその病態に影響を与えていることは十分に考えられる。

HTLV-1感染は 自己免疫疾患の治療に影響を与えるか？

HTLV-1感染が自己免疫疾患の病態に影響を与えているとすれば、これら疾患の治療への影響はどうか？ 少数例の検討ではあるが、生物学的製剤治療前の疾患活動性を評価したところ、HTLV-1陽性RA患者では炎症マーカーであるCRPが有意に高い結果が得られた²⁴⁾。HTLV-1感染がT細胞活性化やサイトカイン異常をひき起こすことを考慮すると、炎症の増悪に寄与している可能性がある。さらに、TNF阻害薬による治療効果をみたところ、HTLV-1陽性患者では治療反応性が陰性群に比べて低く、薬剤の変更を要する例が多かった。このことがHTLV-1陽性RA患者では元来炎症反応が強いためであるのか、あるいは制御性T細胞の機能異常など別の機序に関連しているのかは不明である。本邦のRA患者の生物学的製剤治療においてHTLV-1感染の有無を考慮に入れるかどうかは解明する必要がある疑問である。

さらに、検討しておくべき課題として、自己免疫疾患患者に免疫抑制治療を行った場合、HTLV-1陽性者では日和見感染の頻度が高いかどうかということがある。免疫抑制治療はそれのみで带状疱疹やニューモシステイス肺炎、結核などの日和見感染症の頻度を増加させる。HTLV-1感染は前述したようにさまざまな免疫不全状態を惹起することが知られており、感染者では日和見感染症の頻度が増加するかどうかは重要な疑問である。

現在このような疑問に答えるべく研究が進行中である。

自己免疫疾患や免疫調整治療は HTLV-1感染の自然史に 影響を与えるか？

HTLV-1感染がRAなどの自己免疫疾患の経過や治療効果に影響を与えるか否かという疑問と同様に、自己免疫疾患の合併や免疫抑制(調整)治療がHTLV-1感染の自然史に影響を与えるかどうかも重要な問題である。本邦において行われて

いるHTLV-1キャリアの大規模長期フォローアップ研究(JSPFAD)において抽出されたATLの発症危険因子として、ATLの家族歴、高ウイルス量、年齢などの要因に加えて、診療中に発見されたHTLV-1感染者という項目がみられた²⁵⁾。このことは、疾患の合併や特定の治療がATLの発症危険因子となりうることを意味するかもしれない。

シェーグレン症候群やRAではリンパ腫の発生率が一般集団に比べて有意に高く、これらの自己免疫疾患はリンパ腫のハイリスクグループと考えられている。さらに、自己免疫疾患に対する治療薬の影響の問題がある。RAの中心的治療薬であるメトトレキサート使用中にリンパ腫が発生し、中止すると消退する例があることはよく知られている²⁶⁾。RAや慢性炎症性腸疾患に対して頻用されるようになっているTNFなどのサイトカイン阻害薬においてもリンパ腫の発生頻度の増加についての注意喚起がなされている。ただ、シェーグレン症候群やRA、またメトトレキサート使用中に発生するリンパ腫は多くの場合B細胞性リンパ腫であり、ATLと同じT細胞性リンパ腫の報告は少ない。しかしながら最近、TNF阻害剤とアザチオプリンの併用治療によりhepatosplenic T-cell lymphomaと呼ばれる特殊なリンパ腫を含むT細胞性リンパ腫の発生が増加したという報告がみられた²⁴⁾。また、移植領域においては、肝臓移植時の拒絶反応抑制にカルシニューリン阻害薬であるタクロリムスを使用したHTLV-1陽性患者においてATLの発症が比較的短期間に認められたという報告がある²⁵⁾。さらに、RAに対する生物学的製剤使用については、少数ではあるが薬剤使用中にATLの発生がみられたという報告が国内外からなされている^{26) 27)}。

しかしながら、疾患の合併や治療の有無にかかわらずHTLV-1感染者からは一定の頻度でATLやHAMの発生があるため、上記のような報告をもってただちに疾患や薬剤とHTLV-1関連疾患の発生に関連があるということとはできない。RA診療中に発生したATLやHAMの頻度について、これまでの研究では母集団数と観察期間が不明であったため、その発生が無症候性キャリアに比べて高いのか、また臨床的に特徴があるのか、さらに治療内容との関連が疑われるのかなど判

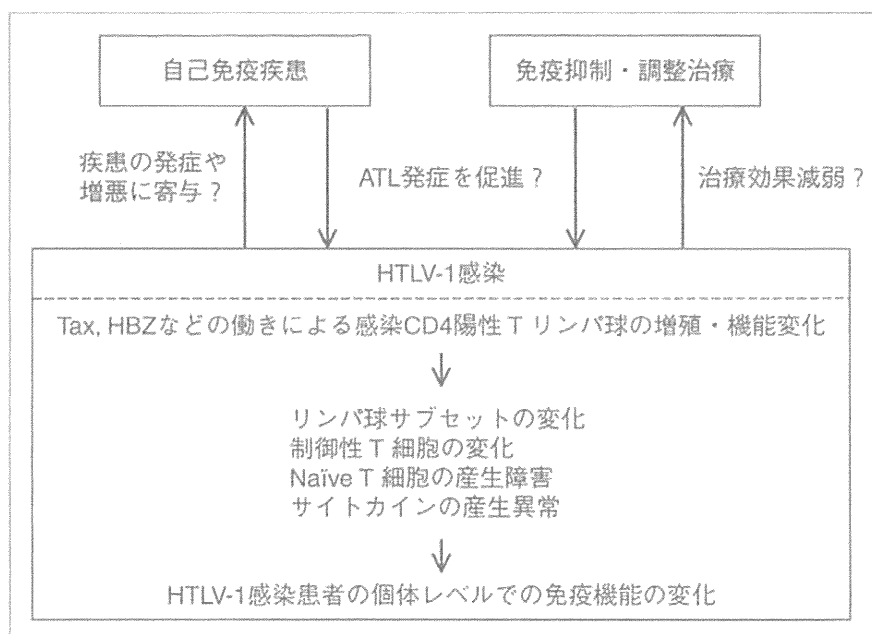


図1 自己免疫疾患およびその治療とHTLV-1感染

明していない点が多い。また、われわれはHTLV-1陽性RA患者に対して少数例ではあるが、十分な説明、同意取得の上で生物学的製剤の投与を行った経験がある。対象は治療開始時のウイルス量の低い患者であり、また数年間の短い観察期間ではあるが、これら患者にATL発症を疑わせる症状や検査異常、またウイルス量の上昇や感染細胞のclonalな増加などはみられなかった²⁸⁾。さらに、自己免疫疾患の治療薬の多くはサイトカインレベルを低下させ、T細胞の活性化を抑制する。このことからそのような薬剤の投与がHTLV-1感染細胞の増殖を抑制し、ATL発症を抑制する方向に働く可能性も否定できない。今後は薬剤の投与を受けたHTLV-1陽性患者におけるATLの発症頻度をより詳細に調査し、また治療開始後経時的に感染細胞の増減を測定する研究が必要である。さらに、自己免疫疾患の治療薬が細胞・分子レベルでHTLV-1感染にどのような影響を与えるかを研究することも、この疑問を明らかにしていく上で重要である。

まとめと今後の展望

本邦には約108万人のHTLV-1感染者が存在している。これは人口の1%でありHTLV-1陽性のRAをはじめとする自己免疫疾患患者は1万人以上存在すると推測される。これに加え、本稿では

触れなかったが、慢性炎症性疾患(慢性炎症性腸疾患や間質性肺炎など)の患者を含めると、生物学的製剤や免疫抑制剤を使用されているHTLV-1陽性患者は多数に及ぶ可能性がある。本稿であげたclinical questionsの多くはこれら疾患に共通のものであり、これらの難治性疾患の診療を考える上で重要である。

現時点でのHTLV-1感染とこれら疾患や治療との関連について、筆者は以下のように考えている(図1)。

①病因論的には、HTLV-1は免疫の中樞であるCD4陽性T細胞に感染、その一部を不死化し、TaxやHBZなどのウイルス分子はリンパ球機能を変化させることが示されているため、自己免疫疾患の直接的な原因にならなくとも、付加的因子として働いている可能性がある。

②HTLV-1感染によりT細胞サブセットや、制御性T細胞などの細胞性免疫、サイトカイン産生などに多彩な影響がありうることから、HTLV-1陽性自己免疫疾患では陰性患者とは異なった病態や治療反応性を示す可能性がある。

③自己免疫疾患の合併や持続的な自己免疫疾患治療薬使用がATLやHAMなどの発症の促進因子として働くか否かは不明である。今後、疫学的・基礎的検討が必要である。

④自己免疫疾患の診療時にHTLV-1のスクリー

ニング検査が有用であるかどうかという疑問にはいまだ答えがない。

現状ではいずれの疑問についても答えるための十分なエビデンスが得られていない。今後継続的に研究を行い、このような疑問を解明することが必要である。さらに、HTLV-1が関与する自己免疫疾患患者では、ウイルスをターゲットとした治療が疾患に対しても有効である可能性がある。このような課題はHTLV-1感染者数の多い唯一の先進国である日本でしか解決できないものと思われ、各分野の研究者の横断的協力により研究を進めていく必要がある。

文 献

- 1) Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-I in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol* 2012 ; 84 : 327.
- 2) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986 ; i : 1031.
- 3) Mochizuki M, Yamaguchi K, Takatsuki K, et al. HTLV-I and uveitis. *Lancet* 1992 ; 339 : 1110.
- 4) Murphy EL, Biswas HH. Human T-cell lymphotropic virus types 1 and 2. In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 7th ed. Churchill livingstone : Philadelphia ; 2010. p. 2303.
- 5) Yoshida M. Multiple viral strategies of HTLV-1 for dysregulation of cell growth control. *Annu Rev Immunol* 2001 ; 19 : 475.
- 6) Wells SL, Tachibana N, Okayama A, et al. The distribution of T-cell subsets among HTLV-I carriers in Japan. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994 ; 7 : 509.
- 7) Yasunaga Ji, Sakai T, Nosaka K, et al. Impaired production of naive T lymphocytes in human T-cell leukemia virus type I-infected individuals : its implications in the immunodeficient state. *Blood* 2001 ; 97 : 3177.
- 8) Gaudray G, Gachon F, Basbous J, et al. The complementary strand of the human T-cell leukemia virus type 1 RNA genome encodes a bZIP transcription factor that down-regulates viral transcription. *J Virol* 2002 ; 76 : 12813.
- 9) Satou Y, Matsuoka M. Virological and immunological mechanisms in the pathogenesis of human T-cell leukemia virus type 1. *Rev Med Virol* 2013 ; 23 : 269.
- 10) Araya N, Sato T, Yagishita N, et al. Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) and regulatory T cells in HTLV-1-associated neuroinflammatory disease. *Viruses* 2011 ; 3 : 1532.
- 11) Murai K, Tachibana N, Shioiri S, et al. Suppression of delayed-type hypersensitivity to PPD and PHA in elderly HTLV-I carriers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990 ; 3 : 1006.
- 12) Okayama A, Maruyama T, Tachibana N, et al. Increased prevalence of HTLV-I infection in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Jpn J Cancer Res* 1995 ; 86 : 1.
- 13) Tezuka K, Xun R, Tei M, et al. An animal model of adult T-cell leukemia : humanized mice with HTLV-1-specific immunity. *Blood* 2014 ; 123 : 346.
- 14) Nishioka K, Maruyama I, Sato K, et al. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. *Lancet* 1989 ; 8635 : 441.
- 15) Eguchi K, Origuchi T, Takashima H, et al. High seroprevalence of anti-HTLV-I antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 : 463.
- 16) Terada K, Katamine S, Eguchi K, et al. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-I in Sjögren's syndrome. *Lancet* 1994 ; 344 : 1116.
- 17) Nakamura H, Kawakami A, Hayashi T, et al. Low prevalence of ectopic germinal centre formation in patients with HTLV-I-associated Sjogren's syndrome. *Rheumatology* 2009 ; 48 : 854.
- 18) Shirdeh A, Hashemzadeh K, Sahebari M, et al. Is there any Association Between Human Lymphotropic Virus Type I (HTLV-I) Infection and Systemic Lupus Erythematosus? An Original Research and Literature Review. *Iran J Basic Med Sci* 2013 ; 16 : 252.
- 19) Iwakura Y, Tosu M, Yoshida E, et al. Induction of inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in mice transgenic for HTLV-I. *Science* 1991 ; 253 : 1026.
- 20) Green JE, Hinrich SH, Vogel J, Jay G. Endocrinopathy resembling Sjögren's syndrome in HTLV-I tax transgenic mice. *Nature* 1989 ; 341 : 72.

- 21) Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, et al. Treatment with anti-tumor necrosis factor biologics in human T-lymphotropic virus type 1 positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2014 ; 66 : 788.
- 22) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al. for the Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development investigators. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers : a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 2010 ; 116 : 1211.
- 23) Salloum E, Cooper DJ, Howe G, et al. Spontaneous regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate for rheumatoid arthritis and other rheumatic disease. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 1943.
- 24) Dcepak P, Sifuentes H, Sherid M, et al. T-cell non-Hodgkin's lymphomas reported to the FDA AERS with tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors : results of the REFURBISH study. *Am J Gastroenterol* 2013 ; 108 : 99.
- 25) Kawano N, Shimoda K, Ishikawa F, et al. Adult T-cell leukemia development from a human T-cell leukemia virus type I carrier after a living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2006 ; 82 : 840.
- 26) Nakamura H, Ueki Y, Saito S, et al. Development of adult T-cell leukemia in a patient with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Int Med* 2013 ; 52 : 1983.
- 27) Bittencourt AL, Oliveira PD, Bittencourt VG, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma triggered by adalimumab. *J Clin Virol* 2013 ; 58 : 494.
- 28) Umekita K, Umeki K, Miyauchi S, et al. Use of anti-tumor necrosis factor biologics in the treatment of rheumatoid arthritis does not change human T-lymphotropic virus type 1 markers : a case series. *Mod Rheumatol* 2013 [Epub ahead of print].

* * *

Treatment With Anti-Tumor Necrosis Factor Biologic Agents in Human T Lymphotropic Virus Type I-Positive Patients With Rheumatoid Arthritis

KUNIHICO UMEKITA,¹ TOSHIHIKO HIDAKA,² SHUNICHI MIYAUCHI,¹ SHIRO UENO,¹
KAZUYOSHI KUBO,¹ ICHIRO TAKAJO,¹ YAYOI HASHIBA,² YASUFUMI KAI,²
YASUHIRO NAGATOMO,¹ AND AKIHIKO OKAYAMA¹

Objective. To investigate the response to and safety of anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in human T lymphotropic virus type I (HTLV-I)-positive patients with rheumatoid arthritis (RA).

Methods. Therapeutic response was evaluated in 10 HTLV-I-positive and 20 HTLV-I-negative patients with RA (sex and age matched) at 3 months after the beginning of anti-TNF therapy using the European League Against Rheumatism improvement criteria. As secondary end points, the discontinuation rate of anti-TNF therapy and its safety, especially the development of adult T cell leukemia (ATL), were evaluated over a 2-year period.

Results. Significantly higher baseline levels of C-reactive protein (CRP) were observed in HTLV-I-positive patients than in HTLV-I-negative patients ($P = 0.0003$). The response rate to anti-TNF therapy was lower in HTLV-I-positive patients than in HTLV-I-negative patients. The median CRP level, erythrocyte sedimentation rate, and Disease Activity Score in 28 joints at 3 months after anti-TNF treatment in HTLV-I-positive patients were significantly higher than in HTLV-I-negative patients ($P = 0.003$, $P = 0.03$, and $P = 0.003$, respectively). The discontinuation rate due to insufficient response was significantly higher in HTLV-I-positive patients than in HTLV-I-negative patients ($P = 0.013$). During the 2-year observation period, no patients developed ATL.

Conclusion. These data suggest that HTLV-I-positive patients with RA had higher inflammation and greater resistance to anti-TNF treatment than HTLV-I-negative patients. Further study is necessary to determine whether HTLV-I infection should be measured when anti-TNF agents are administered to patients with RA, especially in areas where HTLV-I is endemic.

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by systemic inflammation with proliferation of synovial cells and destruction of joint bone. The effectiveness of biologic

agents, which target proinflammatory cytokines such as tumor necrosis factor (TNF), interleukin-1 (IL-1), and IL-6, has revolutionized the treatment of RA; however, studies have noted a less efficient response to biologic agents in ~30% of patients with RA (1). Patients with advanced and active RA tend to be resistant to biologic agents; however, the mechanism remains unclear.

Human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) is a causative agent of adult T cell leukemia (ATL). The number of HTLV-I carriers within the global population is estimated at 20 million. HTLV-I is endemic to Japan, and a recent study reported the number of carriers to be 1 million (2). Chronic inflammatory diseases, such as myelopathy, uveitis, Sjögren's syndrome, arthritis, bronchoalveolitis, and polymyositis, have been reported to be related to HTLV-I infection (3,4). A study in Nagasaki, Japan showed the HTLV-I positive rate in patients with RA was higher than in blood donors (5). There are studies that have reported HTLV-I-associated arthropathy, which has unique clinical

¹Kunihiko Umekita, MD, PhD (current address: University Hospital Zurich and Zurich Center of Integrative Human Physiology, Zurich, Switzerland), Shunichi Miyauchi, MD, Shiro Ueno, MD, PhD, Kazuyoshi Kubo, MD, Ichiro Takajo, MD, PhD, Yasuhiro Nagatomo, MD, Akihiko Okayama, MD, PhD: University of Miyazaki, Miyazaki, Japan; ²Toshihiko Hidaka, MD, PhD, Yayoi Hashiba, MD, Yasufumi Kai, MD: Zenjinkai Shimin-no-Mori Hospital, Miyazaki, Japan.

Address correspondence to Kunihiko Umekita, MD, PhD, Division of Rheumatology, Infectious Diseases and Laboratory Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan. E-mail: Kunihiko_Umekita@med.miyazaki-u.ac.jp.

Submitted for publication April 3, 2013; accepted in revised form October 8, 2013.

Significance & Innovations

- It is important to know whether preexisting infections influence the effect of treatment with biologic agents in rheumatoid arthritis (RA). To date, however, few studies have been published on this point.
- We hypothesized that human T lymphotropic virus type I (HTLV-I), which has been known to modify the function of T cells, influences the effect of anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) biologic agents.
- The present study showed that inflammatory markers were higher in HTLV-I-positive patients with RA than in HTLV-I-negative patients. Moreover, anti-TNF biologic agents showed lower efficacy in HTLV-I-positive patients than in HTLV-I-negative patients.
- These results raise the important question of whether we should test HTLV-I when we begin anti-TNF treatment in HTLV-I-endemic areas.

characteristics, such as the involvement of large joints, marked inflammation, and extraarticular symptoms (4,6). Recently, we reported 2 HTLV-I-positive patients with RA treated with anti-TNF agents showing lower effectiveness (7).

These data suggest the possibility that RA patients with HTLV-I infection may have clinical features and responses to antirheumatic treatment that differ from HTLV-I-nega-

tive RA patients. Therefore, we performed a small retrospective study to evaluate the clinical response of 10 HTLV-I-positive and 20 HTLV-I-negative RA patients treated with anti-TNF agents. Moreover, as secondary end points, the discontinuation rate of anti-TNF therapy and its safety (development of HTLV-I-associated diseases, especially ATL) were also evaluated over a 2-year period.

Patients and methods

Patients. We retrospectively evaluated 124 Japanese patients with RA who were treated with one of the following anti-TNF therapies as first biologic agents: infliximab (IFX), etanercept (ETN), or adalimumab (ADA). The initial diagnosis of RA was based on the 1987 American College of Rheumatology (ACR) diagnostic criteria (8). It was already known that 3 patients were positive for HTLV-I antibody before the beginning of anti-TNF treatment. Serum samples from the other 121 patients were tested for HTLV-I antibody using Lumipulse HTLV-1 (Fujirebio) after obtaining informed consent, and 7 of these samples tested positive. Therefore, a total of 10 patients with RA were positive for HTLV-I antibody. Subsequently, 2 age- (within 5 years) and anti-TNF agent-matched HTLV-I-negative patients were selected for each HTLV-I-positive patient as controls in this cohort. Therefore, 10 HTLV-I-positive and 20 HTLV-I-negative patients with RA were included in this study. The study protocol was approved by the Institutional Review Board of the University of Miyazaki.

The characteristics of these patients before anti-TNF therapy are shown in Table 1. All of the patients were women. Only 1 HTLV-I-positive patient was negative for

Table 1. Patient characteristics before anti-TNF therapy*

| | HTLV-I positive (n = 10) | HTLV-I negative (n = 20) | P |
|---|-----------------------------|-----------------------------|--------|
| Age, median (IQR) years | 70.0 (8.5) | 68.5 (11.7) | 0.98 |
| Disease duration, median (IQR) years | 5.0 (5.0) | 9.0 (19.5) | 0.21 |
| Disease activity markers | | | |
| CRP level, median (IQR) mg/dl | 4.1 (4.2) | 0.7 (1.3) | 0.0003 |
| ESR, median (IQR) mm/hour | 74.5 (37.5) | 65.0 (34.5) | 0.15 |
| TJC28, median (IQR) | 4.5 (4.3) | 4.5 (4.0) | 0.72 |
| SJC28, median (IQR) | 4.5 (3.8) | 2.0 (5.0) | 0.35 |
| DAS28, median (IQR) | 5.8 (0.8) | 5.2 (0.8) | 0.18 |
| Disease activity according to EULAR criteria, % | | | |
| High disease activity (DAS28 >5.1) | 80 | 70 | – |
| Moderate disease activity (DAS28 3.2–5.1) | 20 | 25 | – |
| Low disease activity (DAS28 <3.2) | 0 | 5 | – |
| Serologic markers, % | | | |
| RF positive | 80 | 80 | > 0.99 |
| ACPA positive | 90 | 100 | 0.33 |
| Treatment | | | |
| DMARDs, % | 33 | 45 | > 0.99 |
| Methotrexate, median (IQR [%]) mg/week | 10 (2.0 [50]) | 8.0 (2.5 [75]) | 0.23 |
| Prednisolone, median (IQR [%]) mg/day | 5.5 (2.0 [90]) | 3.5 (3.0 [70]) | 0.37 |

* Anti-TNF = anti-tumor necrosis factor; HTLV-I = human T lymphotropic virus type I; IQR = interquartile range; CRP = C-reactive protein; ESR = erythrocyte sedimentation rate; TJC28 = tender joint count in 28 joints; SJC = swollen joint count in 28 joints; DAS28 = Disease Activity Score in 28 joints; EULAR = European League Against Rheumatism; RF = rheumatoid factor; ACPA = anti-citrullinated protein antibody; DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs.

anti-citrullinated protein antibody (ACPA); however, she had polyarthritis, and radiographs showed progressive bone erosion. Her clinical features fulfilled the 1987 ACR criteria for RA. In HTLV-I-positive patients, the anti-TNF agents IFX, ETN, and ADA were administered in 3 patients, 6 patients, and 1 patient, respectively.

Methods. The differences in background characteristics and clinical outcomes after anti-TNF treatment were evaluated between HTLV-I-positive and HTLV-I-negative patients. The European League Against Rheumatism (EULAR) improvement criteria were used to evaluate clinical responses and disease activity. The patients were categorized into high disease activity, moderate disease activity, low disease activity, and remission when the Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) calculated using the erythrocyte sedimentation rate (ESR) was >5.1 , ≥ 3.2 to ≤ 5.1 , ≥ 2.6 to < 3.2 , and < 2.6 , respectively. At 3 months after the beginning of anti-TNF therapy, DAS28 scores were evaluated and the patients were categorized into good responders, moderate responders, or nonresponders based on changes in the DAS28 and the level of DAS28 reached. Good responders were defined as patients who had a decrease in DAS28 from baseline (Δ DAS28) of >1.2 and a DAS28 at 3 months of < 3.2 , moderate responders were defined as having either a Δ DAS28 of >1.2 and a DAS28 at 3 months of ≥ 3.2 or a Δ DAS28 of 0.6 – 1.2 and a DAS28 at 3 months of ≤ 5.1 , and nonresponders were defined as having either a Δ DAS28 of < 0.6 or a DAS28 at 3 months of > 5.1 .

As secondary end points, the discontinuation rate of anti-TNF therapy and its safety (development of HTLV-I-associated diseases, especially ATL) were also evaluated during the 2-year period.

Statistical analysis. The results are expressed as the median with the interquartile range (IQR). A nonparametric test (Mann-Whitney U test) was used to compare disease activity markers, such as C-reactive protein (CRP) level, elevated ESR, tender joint count in 28 joints (TJC28), swollen joint count in 28 joints (SJC28), and DAS28 between HTLV-I-positive and HTLV-I-negative patients with RA at baseline and after anti-TNF treatment. Fisher's exact test was used to compare the positive rates of rheumatoid factor, those of ACPA, and frequency of prednisolone and methotrexate use between HTLV-I-positive and HTLV-I-negative patients. A nonparametric test (Wilcoxon's signed rank test) was also used to compare the change in disease activity markers before and after anti-TNF therapy. The log rank test was used to compare the difference of the continuation periods of anti-TNF treatment between HTLV-I-positive and HTLV-I-negative patients. *P* values less than 0.05 were considered statistically significant. The data were analyzed by GraphPad Prism 5 for Windows, version 5.04.

Results

Background characteristics of patients prior to anti-TNF therapy. The level of serum CRP was higher in HTLV-I-positive patients than in HTLV-I-negative pa-

tients (median 4.1 mg/dl [IQR 4.2] versus 0.7 mg/dl [IQR 1.3]; $P = 0.0003$) (Table 1). TJC28, SJC28, and DAS28 did not differ between HTLV-I-positive and HTLV-I-negative patients. There were no differences in disease activity, including low disease activity/remission rate according to the EULAR improvement criteria between HTLV-I-positive and HTLV-I-negative patients.

Efficacy of anti-TNF treatment. The efficacy of anti-TNF treatment was assessed at 3 months after the beginning of treatment (Figure 1). The rate of good response in HTLV-I-positive patients was lower than that in HTLV-I-negative patients (10% versus 50%) and the rate of no response in HTLV-I-positive patients was higher than that in HTLV-I-negative patients (30% versus 5%) (Figure 1A). The rate of low disease activity/remission in HTLV-I-negative patients was higher than that in HTLV-I-positive patients (50% versus 10%) (Figure 1B).

The CRP level, ESR, and DAS28 at 3 months after anti-TNF therapy were significantly decreased in HTLV-I-negative patients (CRP level: median 0.7 mg/dl [IQR 1.3] versus 0.1 mg/dl [IQR 0.3]; $P = 0.0002$, ESR: median 65.0 mm/hour [IQR 34.5] versus 34.5 mm/hour [IQR 25.7]; $P = 0.0004$, and DAS28: median 5.2 [IQR 0.8] versus 3.2 [IQR 0.8]; $P < 0.0001$). Conversely, in HTLV-I-positive patients, the CRP level and ESR at 3 months after anti-TNF therapy were lower than before therapy (CRP level: median 4.1 mg/dl [IQR 4.2] versus 1.3 mg/dl [IQR 3.4]; $P = 0.0645$ and ESR: median 74.5 mm/hour [IQR 37.5] versus 62.0 mm/hour [IQR 44.5]; $P = 0.425$); however, these values did not reach statistical significance. The DAS28 in HTLV-I-positive patients after therapy was significantly lower than before treatment (median 5.8 [IQR 0.8] versus 4.4 [IQR 1.1]; $P = 0.0137$). The median CRP level, ESR, and DAS28 at 3 months after anti-TNF treatment in HTLV-I-positive patients were significantly higher than in HTLV-I-negative patients ($P = 0.003$, $P = 0.03$, and $P = 0.003$, respectively) (Figure 1C).

During the 2-year observation period, anti-TNF therapy was discontinued in 6 HTLV-I-positive patients (2 cases due to adverse reactions and 4 cases due to lack of efficacy). Conversely, anti-TNF therapy was discontinued in only 3 HTLV-I-negative patients (2 cases due to adverse reactions and 1 case due to lack of efficacy). The discontinuation rates due to any reason and due to an insufficient effect were significantly higher in HTLV-I-positive patients (60% and 40%, respectively) than in HTLV-I-negative patients (15% and 5%; $P = 0.0053$ and $P = 0.013$, respectively) (Figure 2). Signs, symptoms, and laboratory data showed no indication of the development of ATL in HTLV-I-positive patients during the 2-year observation period.

Discussion

The background levels of CRP in HTLV-I-positive patients with RA were higher than those in HTLV-I-negative patients with RA in the present study. The HTLV-I Tax protein has been reported to promote the production of IL-6 (9,10). Production of IL-6 from synovial cells has been reported to be up-regulated in HTLV-I-positive patients

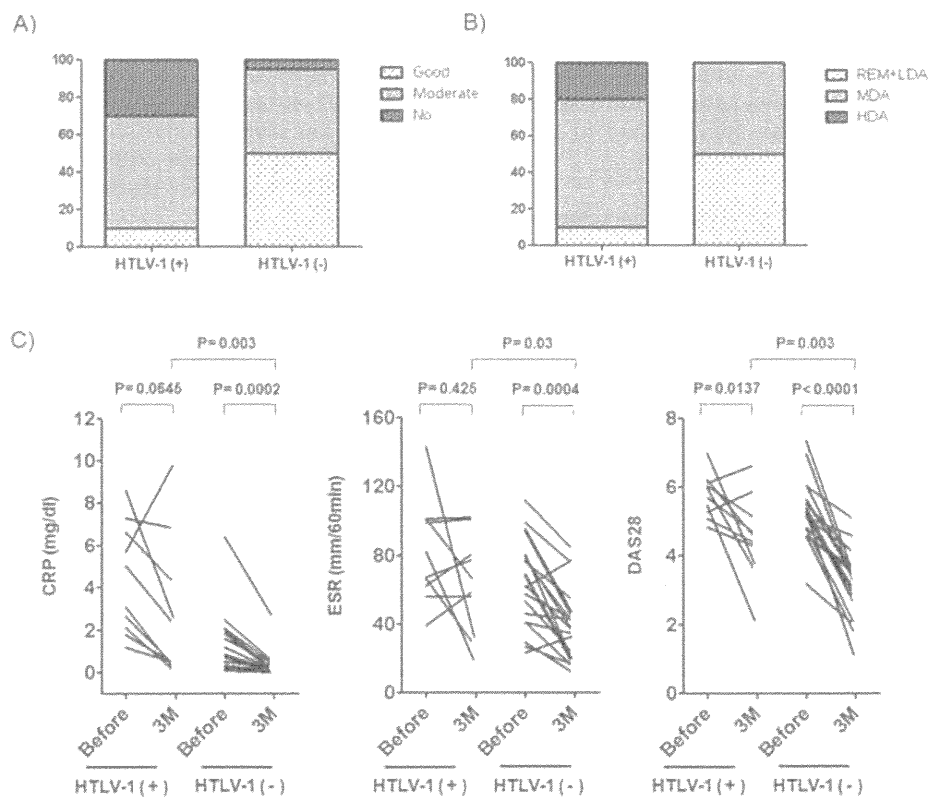


Figure 1. Efficacy of anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy 3 months after the beginning of treatment. **A**, Response rate of human T lymphotropic virus type I (HTLV-1)-positive (n = 10) and -negative (n = 20) patients with rheumatoid arthritis (RA) according to the European League Against Rheumatism (EULAR) improvement criteria. **B**, Disease activity of HTLV-1-positive (n = 10) and -negative (n = 20) patients with RA according to the EULAR improvement criteria. **C**, Changes in the C-reactive protein (CRP) level, erythrocyte sedimentation rate (ESR), and Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) at 3 months after anti-TNF therapy. REM = remission; LDA = low disease activity; MDA = moderate disease activity; HDA = high disease activity.

with osteoarthritis (11). These data suggest that production of IL-6 could be up-regulated by HTLV-I infection and may account for the high inflammation.

Moderate or better responses have been reported in 70–80% of Japanese patients with RA who received treatment with IFX or ETN (12–14). In the present study, the response rate (moderate or better) to anti-TNF treatment in HTLV-I-negative RA patients was 95%, which is consistent with the rates reported in previous studies. In contrast, in HTLV-I-positive patients, the decrease in CRP level and ESR at 3 months after anti-TNF therapy did not reach statistical significance. The CRP level, ESR, and DAS28 in HTLV-I-positive patients were significantly higher than in HTLV-I-negative patients. According to the EULAR improvement criteria, the rate of low disease activity and remission in HTLV-I-positive patients was much lower than that in HTLV-I-negative patients (10% versus 50%). Therefore, we suggest that HTLV-I-positive patients with RA are resistant to anti-TNF therapy.

High serum levels of CRP have been reported as a factor in insufficient response to anti-TNF treatment in RA patients (15). Therefore, it is still not clear whether the low response to anti-TNF therapy in HTLV-I-positive patients was due to high inflammation or due to the HTLV-I posi-

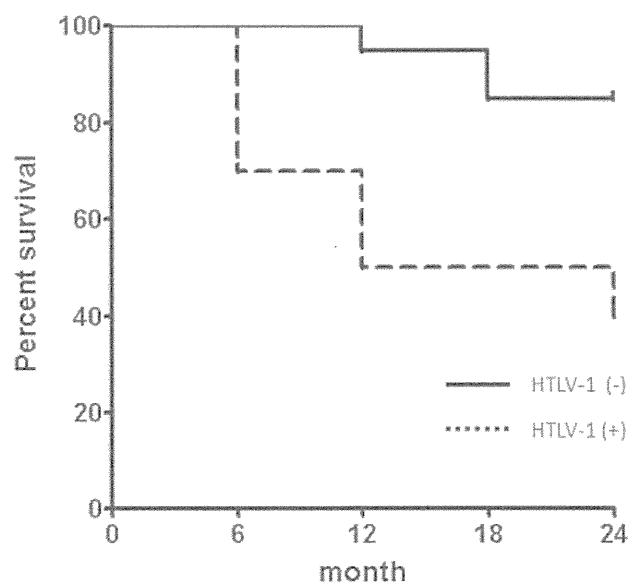


Figure 2. Continuation rate of anti-tumor necrosis factor therapy in human T lymphotropic virus type I (HTLV-1)-positive (n = 10) and -negative (n = 20) patients with rheumatoid arthritis.

tivity itself. To clarify this question, a greater number of HTLV-I patients with RA must be classified according to CRP level to examine the response to anti-TNF therapy based on the level of CRP. It was also not clear whether HTLV-I-positive patients with RA showed insufficient response only to anti-TNF agents. Future studies to clarify these questions are necessary.

During the 2-year observation period, there were no signs, symptoms, or laboratory data suggesting that HTLV-I-positive patients developed ATL. Viral markers, such as HTLV-I proviral loads or clonality of HTLV-I-infected cells, were not measured in this study; however, a previous study of 2 HTLV-I-positive cases showed no change in these viral markers after administration of anti-TNF agents (7).

This retrospective study has a number of limitations. The numbers of HTLV-I-positive and HTLV-I-negative patients were only 10 and 20, respectively, and therefore were too small to reach a conclusion about the difference in response to anti-TNF therapy. Because the incidence of ATL among HTLV-I carriers has been reported as only 1 case per 1,000 person-years, a prospective study including a greater number of HTLV-I-positive patients and with longer observation periods would be necessary to clarify the risk of ATL. At the same time, proviral loads and clonality of HTLV-I-infected cells should be measured.

The results of this study raise the question of whether HTLV-I infection should be measured when anti-TNF agents are administered in patients with RA, especially in areas where HTLV-I is endemic. Further study including a greater number of patients with longer periods of observation is necessary to reach a definite conclusion.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Dr. Yoshiaki Ohkuwa, Social Medicine Course Mathematical Principle Science Field, School of Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, for his helpful advice on the statistical analysis. The authors also thank Ms Yuki Kaseda (University of Miyazaki) and Michiyo Kofuku (Zenjinkai Shimin-no-Mori Hospital) for their technical assistance.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors were involved in drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and all authors approved the final version to be published. Dr. Umekita had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Study conception and design. Umekita, Hidaka, Miyauchi, Ueno, Kubo, Takajo, Hashiba, Kai, Nagatomo, Okayama.

Acquisition of data. Umekita, Hidaka, Miyauchi, Ueno, Kubo, Takajo, Hashiba, Kai, Nagatomo, Okayama.

Analysis and interpretation of data. Umekita, Hidaka, Miyauchi, Ueno, Kubo, Takajo, Hashiba, Kai, Nagatomo, Okayama.

REFERENCES

- Moot RJ, Naisbett-Groet B. The efficacy of biologic agents in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:2252–61.
- Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol* 2012;84:327–35.
- Watanabe T. HTLV-1 associated diseases. *Int J Hematol* 1997; 66:257–78.
- Nishioka K, Sumida T, Hasunuma T. Human T lymphotropic virus type I in arthropathy and autoimmune disorders. *Arthritis Rheum* 1996;39:1410–8.
- Eguchi K, Origuchi T, Takashima H, Iwata K, Katamine S, Nagataki S. High seroprevalence of anti-HTLV-I antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:463–6.
- Sato K, Maruyama I, Maruyama Y, Kitajima I, Nakajima Y, Higaki M, et al. Arthritis in patients infected with human T lymphotropic virus type I: clinical and immunopathologic features. *Arthritis Rheum* 1991;34:714–21.
- Umekita K, Umeki K, Miyauchi S, Ueno S, Kusumoto N, Kubo K, et al. Use of anti-tumor necrosis factor biologics in the treatment of rheumatoid arthritis does not change human T-lymphotropic virus type 1 markers: a case series. *Mod Rheumatol* 2013. E-pub ahead of print.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315–24.
- Mori N, Shirakawa F, Shimizu H, Murakami S, Oda S, Yamamoto K, et al. Transcriptional regulation of the human interleukin-6 gene promoter in human T-cell leukemia virus type I-infected T-cell lines: evidence for the involvement of NF- κ B. *Blood* 1994;84:2904–11.
- Mori N, Shirakawa F, Abe M, Kamo Y, Koyama Y, Murakami S, et al. Human T-cell leukemia virus type I tax transactivates the interleukin-6 gene in human rheumatoid synovial cells. *J Rheumatol* 1995;22:2049–54.
- Yoshihara Y, Tsukazaki T, Osaki M, Nakashima M, Hasui K, Shindo H. Altered expression of inflammatory cytokines in primary osteoarthritis by human T lymphotropic virus type I retrovirus infection: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R347–54.
- Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Sato E, et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year clinical outcomes (RECONFIRM-2). *Mod Rheumatol* 2008;18:146–52.
- Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, et al. Etanercept (ETN) with methotrexate (MTX) is better than ETN monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: a randomized trial. *Mod Rheumatol* 2010;20:531–8.
- Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, et al. Continuation of methotrexate resulted in better clinical and radiographic outcomes than discontinuation upon starting etanercept in patients with rheumatoid arthritis: 52-week results from the JESMR study. *J Rheumatol* 2011;38:1585–92.
- Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saito K, Kameda H, et al. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM). *Mod Rheumatol* 2007;17:28–32.