

2015/0022A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業

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

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 **出雲周二**

平成28(2016)年3月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業

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

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 出雲 周二

平成28（2016）年 3月

目 次

I 総括研究報告 -----	1
HAM 及び HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患の実態調査に基づく診療指針作成と診療基盤の構築をめざした政策研究	
研究代表者 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科難治ウイルス病態制御研究センター 出雲周二	
II 分担研究報告 -----	19
HAM患者髄液中抗HTLV-1抗体価のPA法、CLIA法、CLEIA法による測定法における判定基準の検討(2)	
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 出雲周二、児玉大介	
HAMに随伴した過活動膀胱に対する経口プロスルチアミン療法の有効性の検討	
長崎国際大学人間社会学部 中村龍文	
HAMの発症様式からみた予後の特徴と関連バイオマーカーの検討	
聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 山野嘉久	
HAM診療マニュアル第2版の改訂について	
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 久保田龍二、京都府立大学大学院・医学研究科 中川正法	
HAM診療マニュアル第2版	
HTLV-1眼関連疾患の調査	
東京医科歯科大学医学部附属病院 鴨居功樹	
HTLV-1関連ぶどう膜炎の全身的予後	
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 中尾久美子	
HTLV-1関連ぶどう膜炎 診療の手引き2015	
HTLV-1関連炎症性筋炎の診療指針策定に向けて	
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 高嶋博	
HTLV-1関連炎症性筋炎の診療指針策定に向けて	
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 松浦英治	
HTLV-1陽性関節リウマチ患者の検討に基づく「診療の手引」作成	
宮崎大学医学部 岡山昭彦	
HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引(Q&A)案	
HTLV-1陽性シェーグレン症候群の手引きについての研究	
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 川上純	
HTLV-1陽性シェーグレン症候群の手引きについて	
「HTLV-1と糞線虫感染の疫学的検討およびHTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引きの策定」	
琉球大学大学院 藤田次郎	
HTLV-1陽性の糞線虫症患者診療の手引き	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	107

I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総括研究報告書

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

研究代表者 出雲 周二

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

研究要旨：HTLV-1 は HAM やぶどう膜炎の外、様々な難治性炎症性疾患との関連が示唆されているが、その実態は不明である。本研究ではこれらの難治性炎症性疾患を「HTLV-1 感染が引き起こす難治性炎症」として包括的に捕らえ、①HAM の長期予後に関する後方視調査と治療の検証、②非 HAM HTLV-1 関連希少炎症性疾患の後方視的、横断的検索、③HTLV-1 陽性難病患者の診療実態調査を行い、各疾患に共通の問題点とその対策を検討し、HTLV-1 感染症総合対策の基盤を整備することを目的としている。2 年目最終年度の成果として、HAM については、患者データベースの解析や「HAM ねっと」を活用した疫学調査により得られた結果を踏まえ、全国の HAM の臨床家・研究者 12 名で HAM 診療マニュアル改訂版の策定委員会を組織して、「HAM 診療マニュアル改訂版」を発行、全国の HAM 診療施設に送付した。また、重症度分類については「Osame の運動機能障害度」が HAM の進行や治療による改善をよく反映し、海外でも認知度が高いため、当面これを持ちいることが妥当であると判断された。非 HAM HTLV-1 関連希少炎症性疾患に関して、HTLV-1 (関連) ぶどう膜炎症例の臨床データをもとに「HTLV-1 関連ぶどう膜炎の診療の手引き」を作成した。また、シェーグレン症候群における抗 HTLV-1 抗体陽性患者の特徴と予後を後方視的に解析し、論文として報告、「HTLV-1 陽性シェーグレン症候群の診療ガイドライン」を作成した。炎症性筋疾患についても多発性筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎で 20-30% と高率に HTLV-1 陽性であること、HAM 患者中に筋炎合併例が存在し、特徴的な筋力低下のパターンを示すことを見いだした。また、HTLV-1 筋炎の臨床病型として傍脊柱筋の障害が顕著な axial myopathy を論文発表した。琉球大学入院患者の糞線虫感染と HTLV-1 感染の関連を検討し、英文論文として発表した。自験例の検討および文献収集を行い「HTLV-1 陽性の糞線虫症患者診療の手引き」を策定した。HTLV-1 陽性難病患者については、HTLV-1 陽性関節リウマチ患者のコホートの解析をすすめ、ATL 発症リスクや生物学的製剤などの治療効果についての検討結果と最新の文献的報告をもとに「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引」を作成した。本研究により、HTLV-1 陽性者に生じる種々の難治性炎症性疾患を「HTLV-1 感染症」として包括的にとらえ、HTLV-1 感染症総合対策に資する診療基盤が整備された。

分担研究者

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

研究協力者

鹿児島大学医学部・歯学部附属病院

講師 藤井一恭

宮崎大学 医学部

准教授 天野正宏

A. 研究目的

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

HTLV-1はATLやHAMの他に、ぶどう膜炎、気管支肺炎、シェーグレン症候群、多発性筋炎、多発性関節炎、慢性甲状腺炎、皮膚炎など、様々な難治性炎症性疾患との関連が示唆されている。しかし感染者のごく一部にのみ発症する希少性や地域偏在性、疾患の多様性のために集約的な研究が困難で、その実態と発症病態の解明が待たれている。

本研究ではHAMをはじめとするHTLV-1関連炎症性疾患を「HTLV-1感染症」として包括的に

捕らえ、自験例の再調査を通して各疾患に共通の問題点とその対策を検討し、診療指針作成など、HTLV-1感染症総合的対策に資する診療基盤を整備する。

B. 研究方法

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

①HAMの長期予後に関する後方視調査と治療の検証

②非HAM HTLV-1関連希少炎症性疾患の後方視的、横断的検索

③HTLV-1陽性難病患者の診療実態調査
各疾患の問題点とその対策を検討

2年目の本年最終年度は6月17日に第1回班会議を開催し、各班員の分担疾患についてこれまでの研究の流れ進捗状況について報告し、目標・成果物の達成に向けた道程を確認した。また、11月23日に岡山班と合同で班会議を開催し、目標・成果物の達成に向けた進捗状況を確認し、対象の疾患について現時点での診療の指針となるマニュアル、手引きなどの作成を行った。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

1. HAMの長期予後に関する後方視調査と治療の検証

1) 長期予後と関連する予後不良因子の同定

HAMの最終的な治療目標は長期予後の改善であり、その目標を念頭に診療指針を確立していくためには、長期予後と関連する予後不良因子、バイオマーカー、治療内容、合併症などを明らか

にし、それらを考慮した指針の作成が必要である。山野らは、長期予後と関連する予後不良因子を同定するために、「HAM ねっと」に登録された全国のHAM患者383名のデータについて前向きに追跡調査した。その結果、HAMは発症様式、すなわち病初期の疾患活動性がその後の予後と関連する特徴を有しており、HAMの診療における発症早期の疾患活動性の評価とそれに応じた適切な治療介入の重要性が示唆された。さらに、HAM患者の疾患活動性を見極めるバイオマーカーとして髄液ネオプテリン、髄液CXCL10が有用である可能性が示唆された。今後は症例数を増やしてHAM診療ガイドライン作成に資する正確なカットオフ値、基準値を確立していくことが重要である。HAMの診療の最終目標は、HAM患者の長期予後の改善である。この目的を達成していくためには、HAM診療ガイドラインの確立に向けた更なる研究の推進や、早期診断・早期治療の実現に向けた啓蒙や診療体制の充実が望まれる。

2) HAM患者髄液中抗HTLV-1抗体価のPA法、CLIA法、CLEIA法による測定法における判定基準の検討

HAMの診断基準として血清、髄液での抗HTLV-1抗体価は必須であるが、抗HTLV-1抗体陽性/陰性の判定は、従来用いられてきたPA法ではなく、近年、第三世代のCLIA法、CLEIA法など自動化検査機器対応の検出法と検査試薬が使用されるようになってきた。この検査法の変化に対し、診断基準の一貫性の検討、および血清・髄液中抗体価のデータについて、検査法の違いによらず比較できるよう、互換性を保ち変換可能とするためには、検査法相互の相関性の検討が必要である。また、HAMの診断基準となる髄液中抗HTLV-1抗体価の第三世代測定法の妥当性については検討されていない。昨年度、出雲らは従来のPA法と現在一般に採用されているCLIA法、CLEIA法を同一血清、髄液検体で測定し比較した。その結果、PA法とCLIA法、CLEIA法はそれぞれ強い相関を有していることを明らかにした。本

年度は昨年に引き続きHAMの臨床診断への影響の検討を行った。血清検体ではCLIA法、CLEIA法ともPA法同様に問題なく置き換え可能だが、髄液検体についてはCLIA法では特異度に、CLEIA法では感度に問題があり、特徴を考慮の上、置き換え可能と考えられた。またHAM、HCの鑑別目的にカットオフ値を設定可能かどうかについてROC分析を行い検討したが、感度、特異度両方とも90%程度を満足できるカットオフ値は見いだせず、PA法でも新世代でもカットオフ値を設定しない方が良いと考えられた。

3) HAM患者の排尿障害評価に関する検討

HAMでは運動障害のみならず、排尿障害をも併発する。一般的に頻尿や尿意切迫感に代表される過活動膀胱症状が強く出現し、その重症度は患者のQuality of Lifeに多大なる影響を及ぼす。中村らは以前より、経口プロスルチアミン内服療法がHAMによる運動障害のみならず排尿障害においても有効である可能性を報告してきた。昨年度、尿流動態検査および過活動膀胱の尿中バイオマーカーであるNerve Growth Factor (NGF)、Adenosine triphosphate (ATP)の解析より、HAMに随伴する過活動膀胱に経口プロスルチアミン療法が有効であることを報告したが、今回さらに尿中バイオマーカーの解析を追加し検討した。

過活動膀胱症状質問票(OABSS)による自覚症状、尿流動態検査による他覚症状、および近年過活動膀胱で注目されている、尿中バイオマーカー8-OHdG、PGE2を治療前後で比較検討した。その結果、治療によりOABSSの改善を認め、また、尿流動態検査上、最大膀胱容量の改善、排尿筋圧の上昇をみた。さらに、尿中バイオマーカーの低下を認めた。以上より、HAM患者に随伴した過活動膀胱に対して経口プロスルチアミン内服療法は有効であることがより強く示唆された。今後、効果発現の機序に関して検討する必要がある。

4) 「HAM診療マニュアル」の改訂

HAM 診療マニュアル初版は、2013 年に作成された。その後 3 年間 HAM の経過やバイオマーカーについての新知見が追加されたことや、急性に進行する HAM 患者が少なからず存在することが明らかになってきた。また、HAM の診断基準に関して世界に 4 つのものがあるがそれぞれ一長一短があり、より簡便でわかりやすいものが必要と考えられた。これらの点を考慮し、本研究班の分担研究者を中心に、HAM 患者の診療経験豊富な医師による委員会を組織し、「HAM 診療マニュアル」の改訂作業を行った。改訂版においては以下の変更を行った。

1. 4 つの診断基準を基に本研究班で新たに診断基準を作成した。
2. 新しく HAM の経過・バイオマーカーの章を追加した。特に急性に進行する HAM 患者が存在すること、また急速進行する HAM 患者には適切な治療が必要であるため、新診断基準に参考項目としてそのことを追加した。
3. 急速進行期の定義および診断アルゴリズムに関して再検討を加えた。
4. 重症度分類として、これまで広くもちいられている「納の運動障害度」(OMDS) が当面妥当であることが確認された。

改訂したマニュアルは印刷し、HAM 患者の診療経験のある神経内科診療施設を中心に、全国……箇所の診療施設に送付するとともに、ウェブサイト「HTLV-1 情報サイト」公開し、ダウンロード可能とした。

2. 非 HAM HTLV-1 関連希少炎症性疾患の後方視的、横断的検索:

1) ぶどう膜炎

中尾は、HTLV-1 関連ぶどう膜炎(HAU)に特徴的な臨床所見を見だし、より適切な HAU の診断基準の作成に役立たせることを目的として、昨年度、血清抗 HTLV-1 抗体陽性で原因を特定できないぶどう膜炎の臨床像の特徴について明らかにした。本年度はその特徴を見だし、HAU と診断

した 200 例の全身的予後について検討した。2 例が ATL を発症し、うち 1 例は HAU 発症時の内科検査でくすぶり型 ATL と診断され、もう 1 例は HAU 発症 4 年後に ATL を発症した。HAM を発症した症例が 25 例あり、うち 13 例は HAM が先行し、10 例は HAU が先行していた。47 例が甲状腺機能亢進症を発症しており、甲状腺機能亢進症が先行してチアマゾール内服治療開始数週間～9 年(中央値 11 ヶ月)後に HAU を発症していた。HAM と甲状腺機能亢進症の併発が 2 例あった。HAU を発症した HTLV-1 キャリアは HAM の発症頻度が一般キャリアより高い可能性がある。HAU による眼科受診をきっかけに HAM や ATL が判明する症例があり、眼科医は全身症状にも留意する必要がある。

全国で 100 万人以上存在する HTLV-1 感染者の一部に難治性のぶどう膜炎や ATL 関連眼病変がみられ、視覚障害が起こるが、HTLV-1 関連眼疾患に関する知見は眼科医師に十分に浸透しているとは言えず、また、HTLV-1 眼関連疾患の診療の際に眼科医師がどのような情報を必要としているか明らかではない。鴨居は全国の眼科医が HTLV-1 眼関連疾患の診療時に必要としている事項を集取・解析し、それに基づいた診療の手引きを作成することを目的として全国の大学病院と日本眼炎症学会所属施設に HTLV-1 関連眼疾患診療状況についてアンケート調査を行ない、現在の HTLV-1 関連疾患における診療状況と、眼科医師が必要とする情報について解析した。HTLV-1 感染による眼疾患について情報提供が必要か、という問いに対し 72%の施設で必要であるとの回答が得られ、また、特に必要な情報として、1.最新の疫学調査 2.感染経路 3.治療法と予後 3.免疫抑制剤や生物学的製剤のリスク 4.説明(インフォームド Consent)のポイント 5.パンフレットの要望、などが挙げられた。

これら眼科医が必要とする情報を網羅させる形で、HTLV-1 関連ぶどう膜炎の診療の手引きを作成した。HTLV-1 関連眼疾患は全国各地で診療経験があることが明らかになり、また HTLV-1 関連

眼疾患に関する情報が不足しているため診療に苦慮している状況であり、HTLV-1 関連ぶどう膜炎の診療の手引は眼科医師の一助になると考えられた。

2) シェーグレン症候群

HTLV-1 感染の高浸淫地域である長崎県では HTLV-1 感染はシェーグレン症候群のリスクファクターであること、HAM にはシェーグレン症候群が高頻度に合併すること、抗 HTLV-1 抗体陽性シェーグレン症候群では抗セントロメア抗体 (ACA) 陽性率が低いことを明らかにした。川上らは昨年度、疫学的な観点からシェーグレン症候群と HTLV-1 感染との関連を後方視的に解析し、抗 HTLV-1 抗体陽性-シェーグレン症候群の臨床像についての再評価をおこない、HAM に合併したシェーグレン症候群において独立した臨床的特徴を有していることを示した。本年度はこれらの結果を元に抗 HTLV-1 抗体陽性のシェーグレン症候群の診療の手引きの作成をすすめた。現時点で、SS 診療開始時に抗 HTLV-1 抗体を測定の必要性を示すエビデンスは無いこと、フローチャートを用いて、抗 HTLV-1 抗体測定の有無を確認し、陽性であれば、HAM、ATL および HTLV-1 関連ぶどう膜炎の有無を確認の上、フォローアップを行うこと、腺症状のみの場合、補充療法を行い、腺外症状合併の場合はステロイド投与を考慮することなどを記載した。

3) 炎症性筋疾患

従来、ジャマイカや鹿児島において炎症性筋疾患の疫学的検討から HTLV-1 関連炎症性筋炎の存在が示唆されてきたものの、いまだに認知されない理由として、その後、同疾患を疫学的に臨床的、病理学的に検討する試みがほとんどなされてこなかった点があげられる。高嶋、松浦は昨年度、HAM 患者のなかに炎症性筋疾患が存在する可能性を考え、一般的な HAM 患者の筋力障害パターンを解析し、HAM の筋力低下は従来経験的に知られていたように腸腰筋の選択性高く、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・体幹筋の筋力低下も認められた。他の筋の筋力低下と比べても特徴的であった。この筋力低下の分布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という問題点を浮かび上がらせた。今年度は、筋炎を合併していると考えられた HAM 患者の臨床症状や画像的特長を検討した。筋炎合併 HAM 患者は傍脊柱筋の萎縮が顕著で、組織学的には、萎縮筋には炎症細胞が多数認められ、特に CD4 陽性あるいは CD8 陽性リンパ球が筋周囲に浸潤していることが明らかとなった。

松浦らは HTLV-1 に関連する筋炎の疫学的、臨床的、病理学的特徴を明らかにし、HTLV-1 関連炎症性疾患の診療に資する情報を集積した。その結果、鹿児島大学の炎症性筋疾患では高率に HTLV-1 感染が認められ、炎症性筋疾患の病態に関与している可能性が示唆された。また、HTLV-1 感染筋炎と非感染筋炎では疾患の経過に差異が認められた。特に封入体筋炎においては NT5C1A 抗体と HTLV-1 は負の相関が認められ、通常封入体筋炎とは異なる機序が関わっていることが示唆された。

4) 糞線虫症

糞線虫は皮膚を通してヒトに感染し、主に十二指腸や上部空腸の粘膜に寄生する線虫の一種である。本虫はアフリカ、アジア、および南アメリカの熱帯・亜熱帯に広く分布し、全世界的には約 5000 万～1 億人の保虫者がいると推定され、我が国では沖縄・奄性に多い傾向が示されている。藤田らが HTLV-1 感染の有無と糞線虫症の病態について昨年引き続き調査を進めた。1991 年 1 月から 2014 年 12 月までに琉球大学医学部附属病院第一内科に入院した患者のうち普通寒天平板培地法にて糞線虫検査、血液検査にて抗 HTLV-1 抗体測定をした 5209 例(男性 3154 例、女性 2055 例)を対象とした。対象の性、出生年、糞線虫感染および HTLV-1 感染の有無に関し検討した。全体

の糞線虫感染率は5.2%で、男性の糞線虫感染率(6.3%)は女性の糞線虫感染率(3.6%)と比較して有意に高かった。また糞線虫の感染率は若年者ほど低く、出生年が1960年以降の患者には糞線虫感染を認めなかった。全体のHTLV-1感染率は13.6%であり、女性の感染率(15.5%)は男性の感染率(12.3%)と比較して有意に高かった。またHTLV-1感染率は若年者ほど低くなっていた。またHTLV-1感染者はHTLV-1非感染者と比較して糞線虫感染率が有意に高い結果となった。以上の結果を踏まえた上で、「HTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引き」の策定を行った。

3. HTLV-1陽性難病患者の診療実態調査:

HTLV-1感染合併慢性難治性炎症性疾患患者においてATLやHAMの発症頻度が増大しているのか否かは重要な問題である。この点を含めたHTLV-1陽性難病患者の診療についての一般医療機関への情報提供や診療指針作成のニーズが大きいことは全国のリウマチ専門医療機関へのアンケートからも明らかである。しかしながらATLやHAMの発症頻度は低く、この問題の解決には多数のHTLV-1陽性患者の長期にわたる観察が必要である。岡山らはこれまでの研究から、HTLV-1陽性関節リウマチ患者の特徴として、TNF阻害剤の投与によるウイルスマーカーの変化はなく、治療がATL発症リスクを上昇させる結果は認められなかった。しかしながら文献的にはバイオ製剤治療中にATL発症した症例報告がある。またHTLV-1陽性関節リウマチ患者の病勢および治療反応性に関してリウマチの炎症が強く、TNF阻害剤投与後の治療抵抗性も観察された。しかし結論を出すにはさらに大規模な比較を行う必要があると考えられた。このような成績およびAMED研究班で得られた研究結果も参考にHTLV-1陽性関節リウマチ患者の実臨床に携わっている医師に現在の情報を提供することを目的として、「HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引」を本邦ならびに世界的にも初めて作成した。この作成は日本リウマチ学会、日本HTLV-1学会

の協力も得て行われ、現在の一般医療機関において有用かつ充分実施可能なものとなったと考えている。しかしまだ十分なエビデンスが得られていない項目もあり、今後さらに研究をつづけ継続的に改訂を行い、より有用なものを目指している。

D. 考察

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

2年目の最終年度は6月17日に第1回班会議を開催し、各班員の分担疾患についてこれまでの研究の流れ進捗状況について報告し、目標・成果物の達成に向けた道程を確認した。また、11月23日に岡山班と合同で班会議を開催し、目標・成果物の達成に向けた進捗状況を確認した。

HAMについては、各診療機関の患者データベースの解析や「HAMねっと」を活用した疫学調査により得られた結果を踏まえ、全国のHAMの臨床家・研究者12名でHAM診療マニュアル改訂版の策定委員会を組織して、診断基準、運動障害度、急性期の定義、診断アルゴリズムについて議論し改訂事項を決定、HAMの臨床経過についての新章を追加し、「HAM診療マニュアル改訂版」を発行、全国のHAM診療施設に送付した。

また、重症度分類として現在広くもちいられている「Osameの運動機能障害度」は、HAMの進行や、治療による改善をよく反映していることが確認され、海外でも認知度が高いため、当面これもちいることが妥当であると判断された。

非HAM HTLV-1 関連希少炎症性疾患に関して、鹿児島大学、東京医科歯科大学、東京大学医科学研究所病院、宮田眼科病院でHTLV-1 (関連)ぶどう膜炎症例の選定、調査を進め、平成26年度に調査した臨床データをもとに「HTLV-1 関連ぶどう膜炎の診療の手引き」を作成した。また、長崎大学でシェーグレン症候群における抗HTLV-1 抗体陽性患者の特徴と予後を後方視的に解析し、原著論文として報告した。これらをもとに「HTLV-1 陽性シェーグレン症候群の診療ガイドライン」を作成した。炎症性筋疾患についても、鹿児島大学神経内科症例の後ろ向き疫学調査により、多発性筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎で20～30%という高い割合でHTLV-1 陽性であることを確認した。HAM患者中に筋炎合併例が存在し、特徴的な筋力低下のパターンを示すことを見いだした。また、HTLV-1 筋炎の臨床病型を解析し、傍脊柱筋の障害が顕著な axial myopathy が浮かび上がり、論文発表した。琉球大学入院患者の糞線虫感染とHTLV-1 感染の関連を検討し、英文論文として発表した。自験例の検討および文献収集を行い「HTLV-1 陽性の糞線虫症患者診療の手引き」を策定した。

HTLV-1 陽性難病患者については、宮崎大学、長崎大学が協力してHTLV-1 陽性関節リウマチ患者のコホートの解析をすすめ、ATL発症リスクや生物学的製剤などの治療効果についての検討結果と最新の文献的報告をもとに「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引」を作成した。リウマチ学会、HTLV-1 学会における検討、全国のリウマチ診療施設よりパブコメを得て、ホームページで公表予定である。

E. 結論

本研究により、HTLV-1 陽性者に生じるHAMをはじめとする種々の慢性炎症性疾患を「HTLV-1 感染症」として包括的にとらえ、HTLV-1 感染症総合対策に資する診療基盤として、各対象疾患の診療をサポートするマニュアル、手引きが整備された。

F. 健康危険情報

HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの生体腎移植は、HAMの発症リスクが高く発症後の経過も急速で重篤化する傾向が強いことを示し、健康危険情報として報告した。

G. 研究発表

1. 論文発表

出雲周二

- [1]出雲周二. ヒトTリンパ球向性ウイルス1型(HTLV-1)関連脊髄症. 臨床神経内科学(改訂6版)平山恵造 監修, pp309-312, 南山堂.
- [2]出雲周二, 邢惠琴. 脳炎とミクログリア - HIV 脳炎・脳症におけるミクログリアの病態を中心に -
- [3]Clinical Neuroscience, 33(12): 1369-1371, 2015. Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Naruse I, Yamagishi M, Nakashima M, Momose H, Araki K, Mizukami T, Mizusawa S, Okada Y, Ochiai M, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Nosaka K, Uchimaru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Satake M, Okayama A, Mochizuki M, Izumo S, Saito S, Itabashi K, Kamihira S, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Standardization of Quantitative PCR for Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 in Japan: a Collaborative Study. J Clin Microbiol. 53(11):3485-912015.
- [4]Sakiyama Y, Kanda N, Higuchi Y, Yoshimura M, Wakaguri H, Takata Y, Watanabe O, Yuan J, Tashiro Y, Saigo R, Nozuma S, Yoshimura A, Arishima S, Ikeda K, Shinohara K, Arata H,

Michizono K, Higashi K, Hashiguchi A, Okamoto Y, Hirano R, Shiraishi T, Matsuura E, Okubo R, Higuchi I, Goto M, Hirano H, Sano A, Iwasaki T, Matsuda F, Izumo S, Takashima H. New type of encephalomyelitis responsive to trimethoprim/sulfamethoxazole treatment in Japan. *Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2(5):e143, 2015.

岡山昭彦

[1]Ishida Y, Yukizaki C, Okayama A, Kataoka H. Glutathione As Preventive and Therapeutic Target of Adult T-Cell Leukemia /Lymphoma and Its Regulation by Carnosol, a Functional Food Ingredient. Nova Science Publishers, Inc. 2015; 127-144.

[2]Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Naruse I, Yamagishi M, Nakashima M, Momose H, Araki K, Mizukami T, Mizusawa S, Okada Y, Ochiai M, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Nosaka K, Uchimaru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Satake M, Okayama A, Mochizuki M, Izumo S, Saito S, Itabashi K, Kamihira S, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Standardization of Quantitative PCR for Human T-cell Leukemia Virus Type 1 in Japan: A Collaborative Study. *J Clin Microbiol.* 2015. [Epub ahead of print]

中村龍文

[1]Nakamura H, Shimizu T, Takagi Y, Takahashi Y, Horai Y, Nakashima Y, Sato S, Shiraishi H, Nakamura T, Fukuoka J, Nakamura T, Kawakami A. Reevaluation for clinical manifestations of HTLV-I-seropositive patients with Sjögren's syndrome. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:335.

[2]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;67:1096-1106.

[3]Nakamura T, Satoh K, Fukushima N. Involvement of C-X-C chemokine receptor type-4 signaling in the efficiency of intercellular transmission of human T-lymphotropic virus type I. *Clin Exp Neuroimmunol* 2016;in press.

[4]中村龍文, 佐藤克也. HTLV-I 関連脊髄症/熱帯性痙性不全対麻痺症 (HAM/TSP). 免疫症候群 (第2版)—その他の免疫疾患を含めて—. *日本臨牀.* 2015;34:93-97.

[5]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.*NEUROINFECTION:* 2015;20:13-17.

[6]中村龍文, 松尾朋博:【神経疾患と感染症 update】HTLV-I 関連脊髄症. *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩.* 2015;67;845-858.

高嶋博

[1]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]Matsuura E, Yoshimura A, Nozuma S, Higuchi I, Kubota R, Takashima H. Clinical presentation of axial myopathy in two siblings with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *BMC Neurol.* 2015 Feb 28;15:18. doi: 10.1186/s12883-015-0275-7

[3]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.

[4]Sakiyama Y, Kanda N, Higuchi Y, Yoshimura M, Wakaguri H, Takata Y, Watanabe O, Yuan J, Tashiro Y, Saigo R, Nozuma S, Yoshimura A, Arishima S, Ikeda K, Shinohara K, Arata H, Michizono K, Higashi K, Hashiguchi A, Okamoto Y, Hirano R, Shiraishi T, Matsuura E, Okubo R, Higuchi I, Goto M, Hirano H, Sano A, Iwasaki T, Matsuda F, Izumo S, Takashima H. New type of encephalomyelitis responsive to trimethoprim /sulfamethoxazole treatment in Japan. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 13;2(5):e143. 2015 Aug

[5]Hashiguchi A, Higuchi Y, Nomura M, Nakamura T, Arata H, Yuan J, Yoshimura A, Okamoto Y, Matsuura E, Takashima H. Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs *J Peripher Nerv Syst.*;19(4):311-6. 2014 Dec

中川正法

[1]Yasuma K, Yasunaga J, Takemoto K, Sugata K, Mitobe Y, Takenouchi N, Nakagawa M, Suzuki Y, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor impairs anti-viral immunity by inducing co-inhibitory molecule, T cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT). *PLoS Pathog.* 12(1):e1005372,2016.

久保田龍二

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

[2]Matsuura E, Yoshimura A, Nozuma S, Higuchi I, Kubota R, Takashima H: Clinical presentation of axial myopathy in two siblings with HTLV-1 associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *BMC Neurol.* 15: 18, 2015.

[3]久保田龍二:神経疾患最新の治療 2015-2017。ヒト T リンパ球向性ウイルス脊髄症 (HAM)。小林祥泰/水澤英洋/山口修平 編集。pp205-207, 南江堂。2015

山野嘉久

[1]Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y. Anti-CCR4 antibody mogamulizumab targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8+ as well as CD4+ T cells to treat associated myelopathy. *J Infect Dis,* 211(2):238-48, 2015.

[2]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.

Ann Clin Transl Neurol, 2(3):231-240, 2015

[3]Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Naruse I, Yamagishi M, Nakashima M, Momose H, Araki K, Mizukami T, Mizusawa S, Okada Y, Ochiai M, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Nosaka K, Uchimaru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Satake M, Okayama A, Mochizuki M, Izumo S, Saito S, Itabashi K, Kamihira S, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Standardization of Quantitative PCR for Human T-cell Leukemia Virus Type 1 in Japan: A Collaborative Study. *J Clin Microbiol.* 2015. [Epub ahead of print]

[4]Martin F, Inoue E, Cortese ICM, de Almeida Kruschewsky R, Adonis A, Grassi MFR, Galvão-Castro B, Jacobson S, Yamano Y, Taylor GP, Bland M. Timed walk as primary outcome measure of treatment response in clinical trials for HTLV-1-associated myelopathy: a feasibility study. *Pilot and Feasibility Studies* 2015, 1:35, 2015

- [5] Yasuma K, Matsuzaki T, Yamano Y, Takashima H, Matsuoka M, Saito M. HTLV-1 subgroups associated with the risk of HAM/TSP are related to viral and host gene expression in peripheral blood mononuclear cells, independent of the transactivation functions of the viral factors. *J Neurovirol.* 2015.[Epub ahead of print]
- [6] Bangham C, Araujo A, Yamano Y & Taylor G. HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 2015.
- [7] Yamano Y. How does human T-lymphotropic virus type 1 cause central nervous system disease? The importance of cross-talk between infected T cells and astrocytes. *Clin Exp Neuroimmunol*, 6(4):395-401, 2015.
- [8] 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 一分子病態解明による治療薬開発の新展開. *医学のあゆみ*, 255(5):485-490, 2015.
- [9] 山野嘉久. HAM に対するヒト化 CCR4 抗体の医師主導治験. *臨床評価*, 43(2):418-421, 2016.
- [10] 石塚賢治, 山野嘉久, 宇都宮與, 内丸薫. HTLV-1 キャリア外来の実態調査. *臨床血液*, 56(6):666-672, 2015.
- [11] 山内 淳司, 佐藤 知雄, 八木下 尚子, 新谷 奈津美, 力石 辰也, 山野 嘉久, 柴垣 有吾. HTLV-1 陽性ドナーからの生体腎移植によりレシピエントに発症する HAM の特徴. *日本透析医学会雑誌*, 48(1):483, 2015.
- [12] 山野嘉久, 新谷奈津美, 八木下尚子, 佐藤知雄. 免疫性神経疾患—基礎・臨床研究の最新知見—. *日本臨牀*, 73(7):546-553, 2015.
- [13] 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM). *難病事典*, 2-5, 2015.
- [14] 山野嘉久. 痙性対麻痺 (HAM を含む). *今日の治療指針 2016*, 山口 徹, 北原光夫 監修. P964-965, 医学書院、東京、2016.
- [1] Kinjo T, Nabeya D, Nakamura H, Haranaga S, Hirata T, Nakamoto T, Atsumi E, Fuchigami T, Aoki Y, Fujita J. Acute respiratory distress syndrome due to *Strongyloides stercoralis* infection in a patient with cervical cancer. *Intern Med.* 54:83-87, 2015
- [2] 東新川実和, 田中照久, 平田哲生, 外間 昭, 名嘉栄勝, 藤田次郎: 糞線虫症患者の駆虫前後での症状と検査結果の比較検討. *Clinical Parasitology.* 26:32-35, 2015
- [3] 金城武士: 目で見える寄生虫疾患① 糞線虫症 (呼吸器疾患) 目で見える感染症. 原永修作, 藤田次郎 (編). 羊土社. 147-9. 2015
- [4] 田中照久: 目で見える寄生虫疾患② 糞線虫症 (消化器疾患). 目で見える感染症. 原永修作, 藤田次郎 (編). 羊土社. 150-2. 2015
- [5] 金城福則, 仲村将泉, 内間庸文, 田中照久, 金城 徹, 平田哲生, 藤田次郎, 外間昭: 糞線虫症. *G. I. Research.* 23, 242-7, 2015
- [6] 外間 昭: 糞線虫症. *今日の治療指針 2016*. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成 (編). 医学書院. 224-5, 2016
- [7] 平田哲生: 糞線虫症. *寄生虫症薬物治療の手引き改訂第 9.0 版*. 丸山治彦, 加藤康幸, 木村幹男, 日谷明裕 (編). 日本医療研究開発機構 新興
- [8] 再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な治療診断体制の構築」. Pp58-59. 2016.
- [9] Tanaka T, Hirata T, Parrott G, Higashiarakawa M, Kinjo T, Kinjo T, Hokama A, Fujita J: Relationship among *Strongyloides stercoralis* infection, Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection, and cancer: A 24-year cohort inpatients study in Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg.* 94:365-70, 2016

川上純

- [1] Nakamura H, Shimizu T, Takagi Y, Takahashi Y, Horai Y, Nakashima Y, Sato

藤田次郎

S, Shiraishi H, Nakamura T, Fukuoka J, Nakamura T, Kawakami A. Reevaluation for clinical manifestations of HTLV-I-seropositive patients with Sjögren's syndrome. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 Nov 4;

鴨居功樹

[1] Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. *Intraocular Inflammation.* pp1197-1202. Springer. 2016. Kamoi K, Nagata Y, Mochizuki M, Kobayashi D, Ohno N, Uchimarui K, Tojo A, Ohno-Matsui K. Formation of Segmental Rounded Nodules During Infiltration of Adult T-Cell Leukemia Cells Into the Ocular Mucous Membrane. *Cornea.* 35:137-139. 2016.

[2] 宮永 将, 高瀬 博, 川口 龍史, 鴨居 功樹, 清水 健太郎, 横田 眞子, 杉田 直, 望月 學. 日本眼科学会雑誌. 119:678-685. 2015.

[3] 尾碕 憲子, 川口 龍史, 村上 喜三雄, 鴨居 功樹, 高瀬 博, 杉田 直. 造血器悪性疾患に合併した眼底病変に対する包括的感染症 PCR の有用性. *臨床眼科.* 69: 1323-1327. 2015.

松浦英治

[1] 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] Matsuura E, Yoshimura A, Nozuma S, Higuchi I, Kubota R, Takashima H. Clinical presentation of axial myopathy in two siblings with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *BMC Neurol.* 2015 Feb 28;15:18. doi: 10.1186/s12883-015-0275-7

[3] 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.

[4] Sakiyama Y, Kanda N, Higuchi Y, Yoshimura M, Wakaguri H, Takata Y, Watanabe O, Yuan J, Tashiro Y, Saigo R, Nozuma S, Yoshimura A, Arishima S, Ikeda K, Shinohara K, Arata H, Michizono K, Higashi K, Hashiguchi A, Okamoto Y, Hirano R, Shiraishi T, Matsuura E, Okubo R, Higuchi I, Goto M, Hirano H, Sano A, Iwasaki T, Matsuda F, Izumo S, Takashima H. New type of encephalomyelitis responsive to trimethoprim /sulfamethoxazole treatment in Japan. *Neuro Immunol Neuroinflamm.* 13;2(5):e143. 2015 Aug

[5] Hashiguchi A, Higuchi Y, Nomura M, Nakamura T, Arata H, Yuan J, Yoshimura A, Okamoto Y, Matsuura E, Takashima H. Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs *J Peripher Nerv Syst.*;19(4):311-6. 2014 Dec

2.学会発表

岡山昭彦

[1] 梅北邦彦, 日高利彦, 岡山昭彦. ヒト T リンパ 向性ウイルス 1 型(HTLV-1)感染は関節リウマチ の病態を修飾し生物学的製剤の治療抵抗性に 関与する. 第 112 回日本内科学会総会・講演会. ア レルギー・膠原病① 167. 2015. (4 月 10 日-12 日 (10 日発表), 京都府京都市, みやこめっせ)

[2] 宮内俊一, 梅北邦彦, 岡山昭彦. リウマチ性疾 患の診療における HTLV-1 感染の意義に関する診 療実態調査. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術 集会. ポスターセッション PS2-21 リウマチ性疾患の 合併症 2 P2-234. 2015. (4 月 23 日-25 日(24 日発 表), 愛知県名古屋市, 名古屋国際会館)

[3] 倉光球. 大隈和, 矢持忠徳, 山野嘉久, 長谷 川寛雄, 上平憲, 岡山昭彦, 久保田龍二, 出雲 周二, 成瀬功, 相良康子, 佐竹正博, 渡邊俊樹, 山口一成, 浜口功. HTLV-1 核酸検査の標準化

および検出感度の検討:多施設共同研究. 第2回日本HTLV-1学会学術集会. Session 2 バイオマーカー O-10. 2015. (8月21日-23日(22日発表), 東京都港区, 東京大学医科学研究所1号館講堂)

[4]鳴居功樹, 岡山昭彦, 大野京子. ATL 関連眼疾患に関する診療の現状:全国アンケート調査結果. 第2回日本HTLV-1学会学術集会.

Session 6 HAM・関連疾患 O-30. 2015. (8月21日-23日(23日発表), 東京都港区, 東京大学医科学研究所1号館講堂)

[5]梅北邦彦, 宮内俊一, 野村創, 梅木一美, 久保和義, 松田基弘, 河野彩子, 岩尾浩昭, 小村真央, 楠元規生, 高城一郎, 長友安弘, 日高利彦, 岡山昭彦. HTLV-1感染による関節リウマチ病態の修飾機構の検討. 第2回日本HTLV-1学会学術集会. Session 6 HAM・関連疾患 O-31. 2015. (8月21日-23日(23日発表), 東京都港区, 東京大学医科学研究所講堂)

[6]福元拓郎, 池辺詠美, 緒方正男, 長谷川寛雄, 岡山昭彦, 田中勇悦, 伊波英克. 当講座で樹立したATL患者末梢血由来細胞株のFACS解析およびHTLV-1プロウイルスの挿入部位の特定とプロウイルスゲノム塩基配列の解読. 第2回日本HTLV-1学会学術集会. ポスター発表 P-23. 2015. (8月21日-23日(23日発表), 東京都港区, 東京大学医科学研究所1号館講堂)

[7]Umekita K, Miyauchi S, Kubo K, Umeki K, Nomura H, Mao Komura M, Iwao K, Takajo I, Nagatomo Y, Toshihiko Hidaka T, Okayama A. IL-6 May Have an Important Role in the Resistance to Anti-TNF Therapies of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) Positive Rheumatoid Arthritis (RA) Patients; HTLV-1 Infected Cells Activate the Inflammatory Responses of RA Synovial Fibroblasts. 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. ACR Poster Session A 544. 2015. (November 6-11(8 presentation), Moscone Center, San Francisco)

中村龍文

[1]中村龍文, 佐藤克也:MS/HAM 基礎 HAMの病態におけるCXCR4シグナル活性化の役割. 第27回日本神経免疫学会学術集会、2015年9月、岐阜.

高嶋博

[1]HTLV-1陽性筋炎の臨床 松浦英治:1 野妻智嗣:1, 樋口逸郎:1, 渡邊修:1, 高嶋博:1 第56回日本神経学会学術総会 平成27年5月20日 新潟

[2]Clinical study of ASIA after HPV vaccination: 10 cases with neurological symptom 岡田敬史, 高畑克徳, 牧美充, 吉村道由, 荒田仁, 東桂子, 松浦英治, 高嶋博 第56回日本神経学会学術集会 新潟

[3]エクソーム関連解析による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, 山野嘉久, 辻省次, 出雲周二, 高嶋博 第56回日本神経学会学術総会 平成27年5月20日 新潟

[4]当科で経験した免疫介在性脳症についての臨床的検討 武井潤, 高畑克徳, 安藤匡宏, 田代雄一, 牧美充, 吉村道由, 荒田仁, 松浦英治, 高嶋博 第56回日本神経学会学術総会 平成27年5月20日 新潟

[5]当科における腓腹神経生検と神経伝導検査の検討 吉村道由, 高畑克徳, 安藤匡宏, 田代雄一, 牧美充, 中村友紀, 荒田仁, 松浦英治, 高嶋博 第56回日本神経学会学術総会 平成27年5月20日 新潟

[6]Analysis of the association between the sex and disease courses of 132 consequent patients with HTLV-1-associated myelopathy/Tropic spastic paraparesis (HAM/TSP), Matsuura Eiji, Nozuma Satoshi, Kubota Ryuji, Izumo Shuji, Takashima Hiroshi 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, Martinique (France) 6/18-21, 2015

[7]鹿児島県の炎症性筋疾患と HTLV-1 感染および抗 NT5C1A 抗体の関係 松浦 英治, 野妻 智嗣, 樋口 逸郎, 渡邊 修, 出雲周二, 高嶋 博 平成 27 年 8 月 22 日 第 2 回 HTLV-1 学会 東京

[8]鹿児島県における炎症性筋疾患と HTLV-1 感染および抗 NT5C1A 抗体の関係について 松浦 英治, 野妻 智嗣, 樋口 逸郎, 渡邊 修, 高嶋 博 第 27 回日本神経免疫学会学術集会 平成 27 年 9 月 16 日 岐阜市

[9]HTLV-1 感染封入体筋炎における抗 NT5C1A 抗体の検討 松浦 英治, 野妻 智嗣, 樋口 逸郎, 渡邊 修, 高嶋 博 第 20 回日本神経感染症学会総会・学術大会 H27 年 10 月 23 日 長野市

久保田龍二

[1]久保田龍二、高嶋 博、出雲周二:マイクロアレイ解析による HAM 末梢血 HTLV-1 感染細胞特異的細胞表面分子の探索。第 56 回日本神経学会学術大会。2015 年 5 月 新潟

[2]児玉大介、久保田龍二、松崎敏男、高嶋 博、出雲周二:HAM 患者 CD4+T 細胞の小胞体ストレスを介したツニカマイシン誘導性アポトーシス。第 56 回日本神経学会学術大会。2015 年 5 月 新潟

[3]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、山野 嘉久、辻 省次、出雲 周二、高嶋 博:エクソーム関連解析による HAM 疾患感受性遺伝子の探索。第 56 回日本神経学会学術大会。2015 年 5 月 新潟

[4]久保田龍二、高嶋 博、田中勇悦、出雲周二:HAM 患者末梢血中の HTLV-1 感染細胞特異的細胞表面分子の探索。第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2015 年 8 月、東京

[5]児玉大介、久保田龍二、松崎敏男、高嶋博、出雲周二:HAM 患者の HTLV-1 感染細胞は小胞体ストレスが付加されている。第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2015 年 8 月、東京

[6]久保田龍二、高嶋 博、出雲周二: HAM 患者末梢血中 HTLV-1 感染細胞特異的細胞表面分子の探索。第 27 回日本神経免疫学会学術集会。2015 年 9 月、岐阜

山野嘉久

[1]Yamano Y. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells that produces an inflammatory positive feedback loop via astrocytes in HAM/TSP. 40Years of Neuroimmunology, 19-20 April 2015, Bethesda, Maryland, USA.

[2]Yamano Y, Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Akiyama H, Hasegawa Y, Utsunomiya A. Humanized anti-CCR4 antibody KW0761 targets HTLV-1-infected CD4+CCR4+ and CD8+CCR4+ T-cells to treat HAM/TSP. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).[Carayou Hotel]

[3]Araya N, Sato T, Tomaru U, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Akiyama H, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. HTLV-1 Tax induces Th1 master regulator T-bet and thus IFN- γ in CD4+CCR4+ T-cells of virus-associated myelopathy patients. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).[Carayou Hotel]

[4]Coler-Reilly A, Yagishita N, Sato T, Araya N, Ishikawa M, Koike M, Saito Y, Suzuki H, Yamano Y, Takata A. HAM-net national patient registration system reveals details of how Japanese patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis progress over time. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015,

- Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).[Carayou Hotel]
- [5]Kimura M, Yamauchi J, Taisho H, Sato T, Yagishita N, Araya N, Sato K, Kikuchi T, Hasegawa Y, Chikaraishi T, Shibagaki Y, Yamano Y. Characteristics of HAM/TSP after kidney transplantation from HTLV-1 positive living donors. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).[Carayou Hotel]
- [6]Sato K, Kikuchi T, Kimura M, Komita M, Shimada K, Seki K, Tachibana M, Yagishita N, Coler-Reilly A, Sato T, Arayta N, Ishikawa M, Koike M, Saito Y, Suzuki H, Takata A, Yamano Y. Patient Satisfaction Survey for HAM-net Registrants. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).[Carayou Hotel]
- [7]Kikuchi T, Sawabe A, Negishi Y, Noda A, Hirai Y, Inoue E, Kimura M, Sato K, Araya N, Yagishita N, Sato T, Yamano Y. Evaluation of clinical outcome measures for HAM/TSP. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).[Carayou Hotel]
- [8]Yamano Y. How does HTLV-1 cause CNS disease? - The importance of cross-talk between infected T-cells and astrocytes. The Inaugural Asia-Pacific School of Neuroimmunology Meeting [APSNI] (第一回アジア太平洋神経免疫学国際シンポジウム), 30 August 2015, Tokyo, Japan . [Sanjo Conference Hall at The University of Tokyo]
- [9]山野嘉久, 山内淳司, 大勝秀樹, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 長谷川泰弘, 力石辰也, 柴垣有吾. HTLV-1 陽性ドナーからの生体腎移植による HAM の発症率と特徴. [High incidence of HAM after Kidney transplantation from HTLV-1 positive donors.], 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015 年 5 月 20 日～23 日, 新潟(新潟市中央区) [朱鷺メッセ (新潟コンベンションセンター)]
- [10]佐藤健太郎, 菊池崇之, 木村未祐奈, 込田みどり, 島田奏, 関来未, 橘茉莉花, 八木下尚子, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 石川美穂, 小池美佳子, 齋藤祐美, 鈴木弘子, 高田礼子, 山野嘉久. 患者レジストリへの介入方法と患者満足度の変化. 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015 年 5 月 20 日～23 日, 新潟(新潟市中央区) [朱鷺メッセ (新潟コンベンションセンター)]
- [11]木村未祐奈, 佐藤健太郎, 菊池崇之, 八木下尚子, 新谷奈津美, 石川美穂, 小池美佳子, 齋藤祐美, 佐藤知雄, 鈴木弘子, 木村美也子, 高田礼子, 山野嘉久. 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. 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015 年 5 月 20 日～23 日, 新潟(新潟市中央区) [朱鷺メッセ (新潟コンベンションセンター)]
- [12]沢辺愛加, 根岸由衣, 野田和里, 平井祐士, 井上永介, 新谷奈津美, 八木下尚子, 佐藤知雄, 山野嘉久. 希少難病 HAM の臨床的有効性評価指標の検討. 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015 年 5 月 20 日～23 日, 新潟(新潟市中央区) [朱鷺メッセ (新潟コンベンションセンター)]
- [13]山内淳司, 柴垣有吾, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 山野嘉久, 力石辰也. HTLV-1 陽性ドナーからの生体腎移植によりレシピエントに発症する HAM の特徴. 第 60 回日本透析医学会学術集会・総会, 2015 年 6 月 26 日～28 日, 横浜 [パシフィコ横浜]
- [14]倉光球, 大隈和, 矢持忠徳, 山野嘉久, 長谷川寛雄, 上平憲, 岡山昭彦, 久保田龍二, 出雲周二, 成瀬功, 相良康子, 佐竹正博, 渡邊俊樹, 山口一成, 浜口功. HTLV-1 核酸検査の標準化および検出感度の検討: 多施設共同研究. 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2015 年 8 月 22

日～23日, 東京都(港区)[東京大学医科学研究所].

[15]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, 植田幸嗣. 末梢血 CD4 陽性 T 細胞を用いた膜プロテオーム解析による HTLV-1 関連疾患に対する新規治療標的の探索. 第2回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2015年8月22日～23日, 東京都(港区)[東京大学医科学研究所].

[16]山内淳司, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 大勝秀樹, 長谷川泰弘, 力石辰也, 柴垣有吾, 湯沢賢治, 山野嘉久. HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの生体腎移植による HAM の特徴. 第2回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2015年8月22日～23日, 東京都(港区)[東京大学医科学研究所].

[17]佐藤知雄, 安藤仁, 高橋克典, 國友康夫, Ariella Coler-Reilly, 新谷奈津美, 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症(HAM)における髄液細胞のケモカイン受容体解析. 第2回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2015年8月22日～23日, 東京都(港区)[東京大学医科学研究所].

[18]鈴木弘子, 石川美穂, 小池美佳子, 齊藤祐美, 八木下尚子, 山野嘉久. HAM 患者の思いを知る～SEIQoL-DW(個人の生活の質評価法)を用いた関わりを通して～. 第2回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2015年8月22日～23日, 東京都(港区)[東京大学医科学研究所].[ポスター]

[19]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, 山野嘉久. HAM 患者レジストリ「HAM ねつと」の経年的患者満足度調査. 第2回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2015年8月22日～23日, 東京都(港区)[東京大学医科学研究所].[ポスター]

[20]夢田まや子, 佐々木光穂, 平田誠, 樋野村亜希子, 坂手龍一, 西下直希, 山野嘉久, 吉良潤一, 小原有弘, 松山晃文. 難病バンクにおける HLA タイピング導入による難病研究推進. 第24

回日本組織適合性学会, 2015年9月10日～12日, 茨城(水戸市)[ホテル レイクビュー水戸]

[21]山野嘉久. 希少難病 HAM 患者レジストリ「HAM ねつと」の臨床研究・治験への応用 ～運営事務局の立場から～. 第15回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2015 in KOBE. 2015年9月12日, 兵庫(神戸市中央区)[神戸国際会議場]

[22]山野嘉久. HAM の治療展望. 第27回日本神経免疫学会学術集会, 2015年9月15～16日, 岐阜(岐阜市)[長良川国際会議場]

[23]山野嘉久. 臓器移植後に伴う HTLV-1 関連疾患発症の実態について. 第9回 HTLV-1 対策推進協議会, 2015年9月30日, 東京(東京都千代田区)[厚生労働省]

[24]山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症(HAM)に対する抗 CCR4 抗体療法の開発. 第43回日本臨床免疫学会総会, 2015年10月22日～24日, 兵庫(神戸市中央区)[神戸国際会議場]

[25]山野嘉久. HAM に対する日本発の革新的治療となる抗 CCR4 抗体の実用化研究. 革新的医療技術創出拠点プロジェクト統合戦略会議, 2015年11月10日, 東京(東京都千代田区)[日本医療研究開発機構]

[26]山野嘉久, 山内淳司, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 大勝秀樹3, 長谷川泰弘, 湯沢賢治. HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの生体腎移植による HAM の特徴. 厚生労働省難治性疾患(神経免疫疾患)政策および実用化研究班平成27年度合同班会議, 2016年1月21日, 東京(東京都千代田区)[都市センターホテル]

[27]佐藤知雄, 新谷奈津美, 八木下尚子, 山野嘉久. HAM の進行度の特徴と関連バイオマーカーの検討. 厚生労働省難治性疾患(神経免疫疾患)政策および実用化研究班平成27年度合同班会議, 2016年1月21日, 東京(東京都千代田区)[都市センターホテル]

[28]玉木慶子, 津川潤, 佐藤知雄, 山野嘉久, 坪井義夫. HAM における治療効果を予想するバイオマーカーの検討. 厚生労働省難治性疾患(

神経免疫疾患)政策および実用化研究班平成 27 年度合同班会議, 2016 年 1 月 21 日, 東京(東京都千代田区)〔都市センターホテル〕

藤田次郎

- [1]鍋谷大二郎、原永修作、橋岡寛恵、上 若生、柴原大典、狩俣洋介、上原綾子、金城武士、比嘉 太、健山正男、藤田次郎:重症糞線虫症における胸部画像所見の検討第 55 回日本呼吸器学会学術講演会(2015 年 4 月、千代田区、東京都)
- [2]東新川実和、田中照久、平田哲生、外間 昭、名嘉栄勝、藤田次郎:糞線虫症患者の駆虫前後での症状と検査結果の比較検討. 第 26 回日本臨床寄生虫学会大会(2015 年 6 月、宇都宮市、栃木県)
- [3]田中照久、古賀絵莉香、山田圭介、武島翔、藤田 茜、川満美和、大石有衣子、大平哲也、星野訓一、圓若修一、海田正俊、田村次朗、高木 亮、與儀竜治、新垣伸吾、東新川実和、金城 徹、前城達次、平田哲生、金城 渚、外間 昭、藤田次郎、新垣 哲、金城福則:糞線虫の駆虫にて内視鏡的所見の改善が得られた 2 例. 第 23 回日本大腸検査学会九州支部例会. (2015 年 8 月、宮崎市、宮崎県)

川上純

- [1]中村英樹、清水俊匡、高木幸則、高橋良子、寶來吉朗、中島好一、佐藤俊太朗、白石裕一、中村龍文、福岡順也、中村 卓、川上 純. 抗 HTLV- I 抗体陽性シェーグレン症候群の臨床症状再評価. 第 24 回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 2015/9/18-19.
- [2]中村英樹、川上 純. シェーグレン症候群における HTLV- I 感染と免疫異常. 第 43 回日本臨床免疫学会. 2015/10/22-24

鴨居功樹

- [1]高橋 洋如、高瀬 博、新井 文子、寺田 裕紀子、鴨居 功樹、望月 學、大野 京子. 両眼性肉芽腫性汎ぶどう膜炎像を呈した EB ウイルス陽性

T リンパ増殖症の 2 例. 第 65 回日本臨床眼科学会 2015.10.23

- [2]今井 彩乃、高瀬 博、松田 剛、今留 謙一、鴨居 功樹、望月 學、大野 京子、新井 文子. 脳病変より節外性 NK/T 細胞リンパ腫と確定診断された EB ウイルス陽性ぶどう膜炎の 1 例. 第 49 回日本眼炎症学会 2015.07.11
- [3]Koju Kamoi,Zhaorong Guo, Shintaro ,Horie, Kyoko Ohno-Matsui.. The role of HTLV-1 infected RPE cells in the pathogenesis of HTLV-1 uveitis. ARVO Annual Meeteing 2015.05.05 Denver
- [4]Shintaro Horie, Koju Kamoi, Zhaorong Guo, Kyoko Ohno-Matsui. Character of PMA-Stimulated THP-1 Cells under Ocular Diabetic Condition. ARVO Annual Meeteing 2015.05.05 Denver
- [5]鴨居 功樹、郭 翌蓉、堀江 真太郎、大野京子. HTLV-1 ぶどう膜炎の発症における網膜色素上皮細胞への HTLV-1 感染の関与. 第 119 回日本眼科学会総会 2015.04.17 札幌
- [6]井出 光広、鴨居 功樹、望月 學、大野 京子. 東京における HTLV-1 ぶどう膜炎の臨床的特徴. 第 119 回日本眼科学会総会 2015.04.16 東京第

中尾久美子

- [1] 第 69 回日本臨床眼科学会 中尾久美子、精松徳子、坂本泰二 HTLV-1 関連ぶどう膜炎の全身予後 H27 年 10 月 22~25 日名古屋国際会議場

松浦英治

- [1]HTLV-1 陽性筋炎の臨床 松浦 英治、野妻智嗣、樋口 逸郎、渡邊 修、高嶋 博 第 56 回日本神経学会学術総会 平成 27 年 5 月 20 日新潟
- [2]Clinical study of ASIA after HPV vaccination: 10 cases with neurological symptom 岡田 敬史、高畑 克徳、牧 美充、吉村 道由、荒田 仁、東 桂