

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 1, 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

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1.特許取得  
中村龍文

[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  
なし

## Ⅱ. 分 担 研 究 報 告 書

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）

研究分担者 出雲 周二 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究協力者 児玉 大介、久保田 龍二 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

HAM 診断基準に用いられている抗 HTLV-1 抗体価測定法は近年第一世代の PA 法から CLIA 法、CLEIA 法などの第三世代の測定法へ代わっている。HAM の臨床診断への影響の検討を昨年引き続き行った。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を 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なく、PA 法でも新世代でも設定しない方が良いと考えられた。

#### A. 研究目的

血清検体中の抗 HTLV-1 抗体陽性/陰性の判定は、従来用いられてきた PA 法のキット（セロディア、富士レビオ）ではなく、第三世代の CLIA 法（アーキテクト、アボットジャパン）、CLEIA 法（ルミパルス・フォルテ、ルミパルス・プレスト、いずれも富士レビオ）など自動化検査機器対応の検出法と検査試薬が近年は標準的に使用されている。

昨年我々は、PA 法に基づいている HAM の診断基準の抗 HTLV-1 抗体価が、近年の新しい抗体価測定法を採用していても血清・髄液中抗体価のデータは PA 法と極めて強い相関性が得られること、および変換式を示した。また相関は実測値よりも対数化したデータで行うとより良い相関が得られることも示した。

今回我々は、それぞれの抗体価測定法について対数化した抗 HTLV-1 抗体価を用いてすべて検討しなおした。

また診断基準では、血清・髄液中とも抗 HTLV-1 抗体が陽性となっているが、髄液中の抗 HTLV-1 抗体価のみで HAM の診断がつけられるのか、つまりキャリアと鑑別可能なカットオフ値があるのかどうか決まっていない。本研究では HAM 患者診断基準に寄与する補助検査としての髄液中の妥当な抗体価のカットオフ値の有無についても検討する。

#### B. 研究方法

対象：2004～2014 年に鹿児島大学病院神経

内科に同一日に凍結保存された血清・髄液で WHO 診断基準で診断された HAM47 例、キャリア（HC）15 例、陰性対照（NC）18 例。抗 HTLV-1 抗体価測定方法：以下の 3 つの方法でそれぞれ血清、髄液検体の抗 HTLV-1 抗体価を測定し比較する。

- 1) PA 法：セロディア HTLV-1（富士レビオ）
- 2) CLIA 法：アーキテクト・HTLV-1（アボット・ジャパン）
- 3) CLEIA 法：ルミパルス f HTLV-1（富士レビオ）

HTLV-1 の確定診断：PBMC 由来 genomic DNA を用いた TaqMan 法<sup>1)</sup>（プロウイルス量測定）または nested PCR 法<sup>2)</sup>

統計処理：

HAM および HC の血清、髄液でそれぞれ PA 法と CLIA 法、PA 法と CLEIA 法間で単回帰分析を行った。また HAM、HC 間での血清中および髄液中抗 HTLV-1 抗体価の比較は Student t 検定を行った。ROC 分析は GraphPad Prism (GraphPad software, Inc. CA, USA)を使用した。

（倫理面への配慮）

臨床検体採取はインフォームド Consent 下に行い、検体は匿名化非連結下で検討した。本研究での検体、遺伝子の検討は鹿児島大学倫理委員会承認下に行われた。

#### C. 研究結果

(1) CLIA 法、CLEIA 法の敏感度、特異度は血清検体では良好だが、髄液検体では前者は特異度に、後者は感度にやや問題がある

PA 法での抗体陽性・陰性の判定はほぼ 100%と考えてよいので、これで判定された結果を真の陽性として CLIA 法、CLEIA 法について血清、髄液検体における感度、特異度を算出した (図 1(A)、(B))。血清検体については PA 法と同様、CLIA 法、CLEIA 法とも感度、特異度も 100%と申し分ない結果だった。しかし髄液検体に対しては、感度、特異度は CLIA 法でそれぞれ 98.2%、25.0%、CLEIA 法ではそれぞれ 74.1%、100.0%となり、CLIA 法では感度に優れ特異度に問題が、CLEIA 法では特異度に優れ感度に問題があるという特徴を持つと考えられた。これは髄液が血清検体に比べ抗体濃度が薄いことと関連していると推測される。髄液検体の判定にはこの特徴を考慮に入れて使用すべきである。CLEIA 法は髄液検体の判定で特異度が高いことを考慮すると HAM の診断基準には CLEIA 法の方が良いのかもしれない。

(2) HAM 血清、髄液において PA 法抗体価 (対数化) と CLIA 法、CLEIA 法抗体価 (対数化) は良好な回帰を示し換算可能である

HAM 患者血清、髄液を PA 法、CLIA 法、CLEIA 法で抗体価を測定し、PA 法での抗 HTLV-1 抗体価を 2 を底に対数化し、CLIA 法、CLEIA 法での抗体価を 10 を底に対数化して、単回帰解析すると、HAM 血清での CLEIA 法抗体価は PA 法抗体価により決定係数 (寄与率、 $R^2$ ) 0.50373132、CLIA 法抗体価は同 0.248956104 (図 2(A)、(B))、HAM 髄液では CLEIA 法では決定係数 0.645639944、CLIA 法では 0.56575059 (図 3(A)、(B)) と良好あるいは比較的良好的な相関を PA と示すことがわかった。PA 法に代わって CLIA 法、CLEIA 法を標準的方法として血清、髄液中抗 HTLV-1 抗体価を測定しても、以前の PA 法による抗体価データを望みの方法によるデータへ変換するためにこれらの回帰式を使用することができる。

(3) HC 髄液においては PA 法抗体価 (対数化) と CLIA 法、CLEIA 法抗体価 (対数化) は良好な回帰を示し換算可能であるが、HC 血清においては回帰不能である

HC については、HC 血清での CLIA 法抗体

価は有意な回帰は得られず、CLEIA 法抗体価は正規分布に従わず単回帰分析不能だった (データは示さない)。しかし HC 髄液での CLIA 法抗体価は決定係数 0.61667501、CLEIA 法抗体価は同 0.69534344 と PA 法抗体価と良好な回帰を得た (図 4(A)、(B))。

(4) HAM と HC の比較では、血清中および髄液中抗 HTLV-1 抗体価 (対数化) とともに PA 法、CLIA 法、CLEIA 法すべてで有意差が認められる

この比較は昨年報告では検討が終了していなかったもので一部のみを示していた。

HAM、HC 間で血清中、髄液中抗体価 (実測値) を比べても差はないというのが HAM の診療に従事している者の通念であるが、抗体価を対数化するとこの通念とは異なり群間では明らかな有意差が認められる (図 5(A)、(B))。血清、髄液中とも HAM において HC よりも有意に抗体価が高い。

また PA 法抗体価 (対数化)、CLEIA 法抗体価 (対数化) では HAM 群最小値、HC 群最大値間で差があるので Cut-off value を設定して分離可能なのではないかという推測が成り立つ。

#### D. 考察

(1) HAM の診断基準に用いる血清・髄液の抗 HTLV-1 抗体価測定法には、診断基準作成時の標準的方法であった PA 法に代わり、現在標的となっている CLEIA 法、CLIA 法を用いてもよいが髄液抗体価の判定には特異度の高い CLEIA 法、感度の高い CLIA 法という特徴を考慮に入れておく必要がある

結果で示したように、HAM の血清・髄液は PA 法と CLIA、CLEIA 法と、HC の髄液は同様に PA 法と CLIA、CLEIA 法と良好な回帰を示し、換算可能である。HAM の診断基準に用いる抗体価測定法として血清検体については PA 法でなく CLIA、CLEIA 法を用いても何ら問題はないと考えられる。しかしながら髄液検体の抗体価測定法としては結果 (1) で示したように CLIA 法は特異度に、CLEIA 法は感度に問題があるので、これを考慮に入れておく必要があると考えられる。PA 法の場合には血清検体でも髄液検体でも何ら問題はない。

(2) HAM と HC を鑑別するカットオフ値は設定しない方が良い

HAM、HC を血清・髄液中抗 HTLV-1 抗体価 (対数化) で比較した結果 (図 5(A)、(B)) から、75 パーセントイル、25 パーセントイル値が HAM、HC の血清で重なっている CLIA 法を除外して、PA 法、CLEIA 法による HAM、HC の鑑別における血清・髄液中抗 HTLV-1 抗体価の ROC 分析を試みた (図 6(A)、(B))。

血清中抗 HTLV-1 抗体価の ROC 分析では、血清中抗 HTLV-1 抗体価 (PA 法対数化) の ROC 曲線下面積 (AUC) は 0.8837 と血清中抗 HTLV-1 抗体価 (CLEIA 法対数化) の AUC 0.8809 よりも良好で、★印は PA 法対数化 ROC 曲線でのカットオフ値 12.5 で最大感度 86.7% および特異度 78.7% だった。

髄液中抗 HTLV-1 抗体価の ROC 分析では、PA 法対数化による抗体価の ROC 曲線下面積 (AUC) は 0.8369 と CLEIA 法対数化による抗体価の AUC 0.5326 よりも著明に良好ではあるが、☆印は PA 法対数化 ROC 曲線でのカットオフ値 7.5 で最大感度 86.7% および特異度 66.0% だった。

血清、髄液中抗 HTLV-1 抗体価ともカットオフ値は PA 法 (対数化) で設定可能ではあるが髄液検体では特異度が非常に低く、血清検体でも特異度は 80% 弱と満足すべきものではないと考えられた。以上から HAM と HC を鑑別する抗 HTLV-1 抗体価のカットオフ値は設定しない方が良いと結論できる。

#### E. 結論

1) 抗 HTLV-1 抗体価は PA 法と新世代の診断法、CLIA 法、CLEIA 法共に相関は高く、換算 (読み替え) が可能である。よって HAM の診断基準に用いる抗体価測定法として PA 法から CLIA 法、CLEIA 法へと変更可能である。

2) HAM と HC の血清・髄液中抗体価のみによる血清学的鑑別診断は PA 法でも新世代の抗体検査法を用いても満足すべきカットオフ値を設定することは困難である。やはり臨床的診断基準を用いて HAM と HC の鑑別を行うべきであり、診断基準の重要性は変わらないことを認識すべきである。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### 参考文献

Nagai M et al, J NeuroVirol 1998. 4: 586-593. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP.

Matsumoto C et al. J Virol. 1990 64(11):5290-4. Detection of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) provirus in an infected cell line and in peripheral mononuclear cells of blood donors by the nested double polymerase chain reaction method: comparison with HTLV-I antibody tests.

化学発光免疫測定法 (CLIA 法) による新しいヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV) 抗体全自動検出試薬の評価  
有馬直道ら. 医学と薬学 65(5): 651-655. 2011

6 種 HTLV 抗体測定試薬の基本性能について  
出口松夫ら. 医学と薬学 66(6): 1053-1059. 2011

HAM 患者髄液における抗 HTLV-1 抗体の意義. Recombinant Gag-Env hybrid protein を用いた ELISA 法と particle agglutination 法の比較検討.  
末原雅人ら. 臨床病理 40(3): 311-316. 1992

Active production of anti-human  
T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) IgM  
antibody in HTLV-I-associated myelopathy.  
Nagasato K. et al. J Neuroimmunol. 1991  
May;32(2):105-9.

Presence of serum anti-human  
T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) IgM  
antibodies means persistent active  
replication of HTLV-I in HTLV-I-associated  
myelopathy.  
Nagasato K. et al. J Neurosci. 1991  
Jun;103(2):203-8.

(A) 血清検体におけるCLIA法、CLEIA法の感度、特異度

		PA法(真の陽性)		計
		陽性	陰性	
CLIA法	陽性	62	0	62
	陰性	0	18	18
計		62	18	80

感度62/62=100.0% 特異度18/18=100.0%

		PA法(真の陽性)		計
		陽性	陰性	
CLEIA法	陽性	62	0	62
	陰性	0	18	18
計		62	18	80

感度62/62=100.0% 特異度18/18=100.0%  
(N=80(HAM47 HC15 NC18検体))

(B) 髄液検体におけるCLIA法、CLEIA法の感度、特異度

		PA法(真の陽性)		計
		陽性	陰性	
CLIA法	陽性	53	6	62
	陰性	1	2	3
計		54	8	62

感度53/54=98.2% 特異度2/8=25.0%

		PA法(真の陽性)		計
		陽性	陰性	
CLEIA法	陽性	40	0	40
	陰性	14	8	22
計		54	8	62

感度40/54=74.1% 特異度8/8=100.0%  
(N=62(HAM47 HC15検体))

図1. 血清・髄液検体におけるCLIA法、CLEIA法の感度、特異度

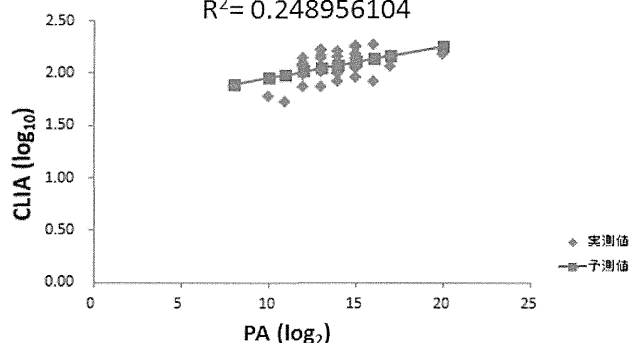
- (A) 血清検体におけるCLIA法、CLEIA法の感度、特異度
- (B) 髄液検体におけるCLIA法、CLEIA法の感度、特異度

(A) HAM血清: CLIA(log<sub>10</sub>) vs PA (log<sub>2</sub>)

回帰直線  $y = 0.030266667x + 1.650533333$

P= 3.57E-04

R<sup>2</sup>= 0.248956104



(B) HAM血清: CLEIA(log<sub>10</sub>) vs PA (log<sub>2</sub>)

回帰直線  $y = 0.11885029x + 0.44647251$

P= 2.32682E-08

R<sup>2</sup>= 0.50373132

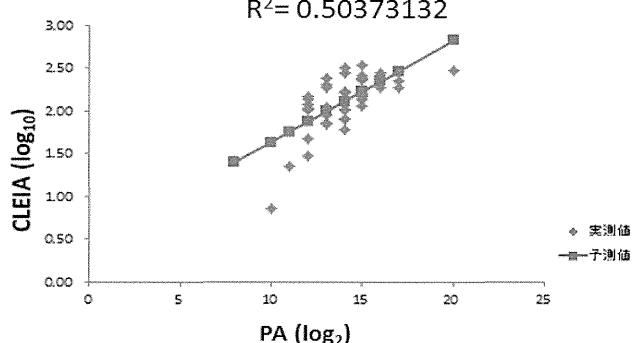
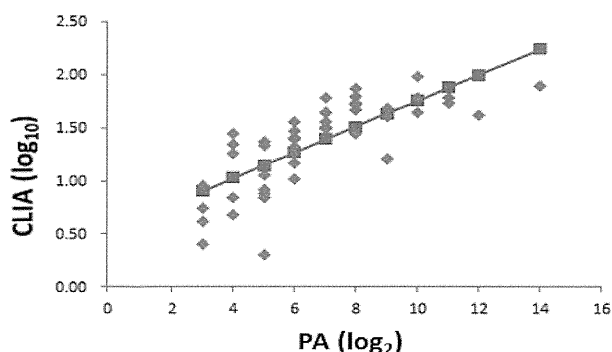


図2. HAM患者血清中抗HTLV-1抗体価のPA法、CLIA法、CLEIA法の比較

- (A) HAM患者血清中抗HTLV-1抗体価のPA法 (2を底として対数化)、CLIA法(10を底として対数化)の単回帰解析。
- (B) HAM患者血清中抗HTLV-1抗体価のPA法 (2を底として対数化)、CLEIA法(10を底として対数化)の単回帰解析。

(A) **HAM髄液: CLIA(log<sub>10</sub>) vs PA (log<sub>2</sub>)**  
 回帰直線  $y = 0.12169088x - 0.53987217$   
 $P = 1.09E-09$   
 $R^2 = 0.56575059$



(B) **HAM髄液: CLEIA(log<sub>10</sub>) vs PA (log<sub>2</sub>)**  
 回帰直線  $y = 0.19664x - 0.8977$   
 $P = 1.06E-11$   
 $R^2 = 0.645639944$

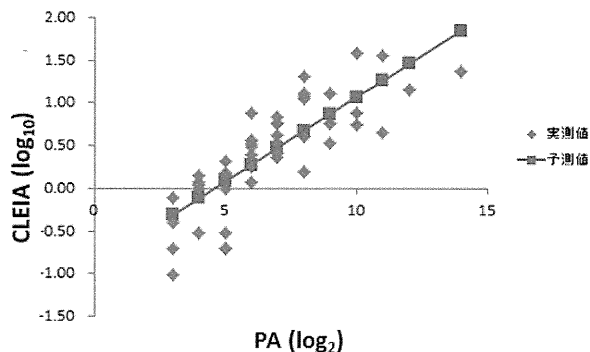
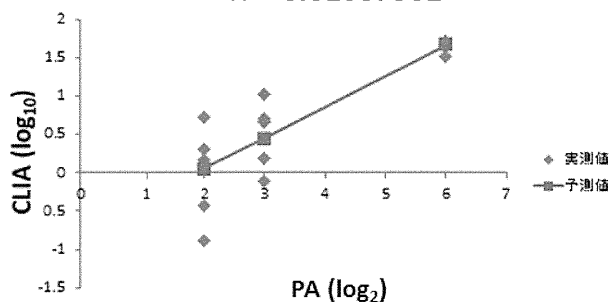


図3. HAM患者髄液中抗HTLV-1抗体価のPA法、CLIA法、CLEIA法の比較

(A) HAM患者髄液中抗HTLV-1抗体価のPA法 (2を底として対数化)、CLIA法(10を底として対数化)の単回帰解析。  
 (B) HAM患者髄液中抗HTLV-1抗体価のPA法 (2を底として対数化)、CLEIA法(10を底として対数化)の単回帰解析。

(A) **HC髄液: CLIA(log<sub>10</sub>) vs PA (log<sub>2</sub>)**  
 回帰直線  $y = 0.405x - 0.76$   
 $P = 5.23E-04$   
 $R^2 = 0.61667501$



(B) **HC髄液: CLEIA(log<sub>10</sub>) vs PA (log<sub>2</sub>)**  
 回帰直線  $y = 0.23224599x - 0.38058824$   
 $P = 1.12E-04$   
 $R^2 = 0.69534344$

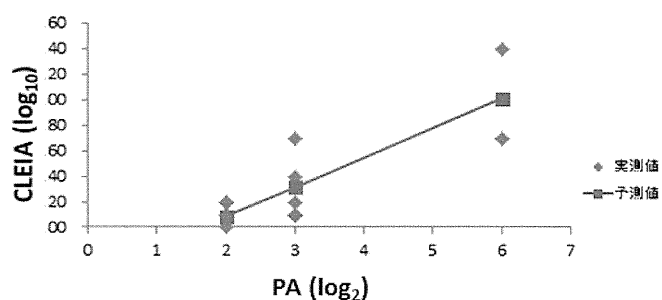
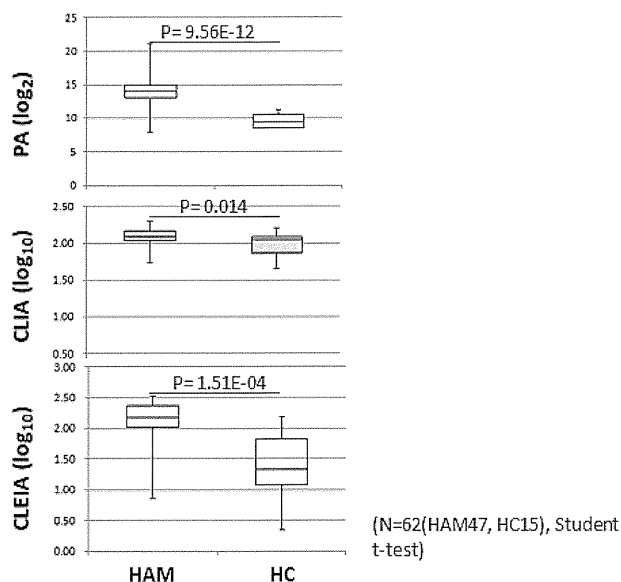


図4. HCの髄液中抗HTLV-1抗体価のPA法、CLIA法、CLEIA法の比較

(A) HCの髄液中抗HTLV-1抗体価のPA法 (2を底として対数化)、CLIA法(10を底として対数化)の単回帰解析。  
 (B) HCの髄液中抗HTLV-1抗体価のPA法 (2を底として対数化)、CLEIA法(10を底として対数化)の単回帰解析。



(A) 血清中抗HTLV-1抗体価の比較



(B) 髄液中抗HTLV-1抗体価の比較

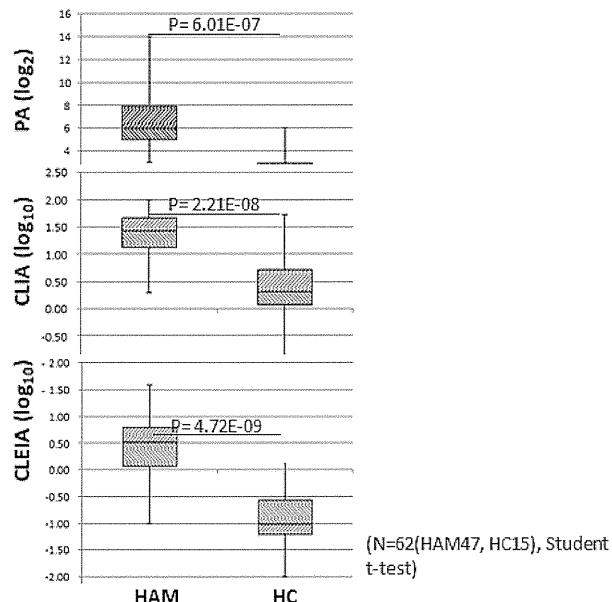
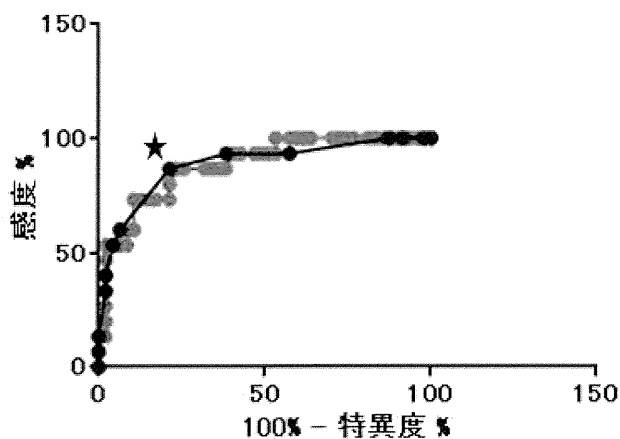


図5. HAM、HCでの血清・髄液中抗HTLV-1抗体価 (PA法、CLIA法、CLEIA法) の比較

(A) HAM、HCでの血清中抗HTLV-1抗体価 (PA法、CLIA法、CLEIA法) の比較

(B) HAM、HCでの髄液中抗HTLV-1抗体価 (PA法、CLIA法、CLEIA法) の比較

(A)



(B)

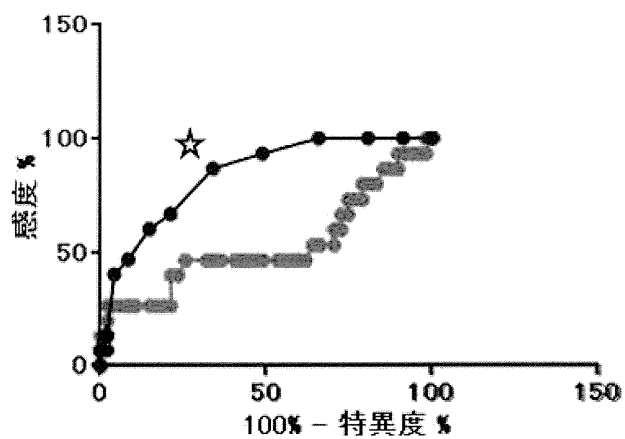


図6. HAM、HCの鑑別における血清・髄液中抗HTLV-1抗体価 (PA法、CLEIA法) のROC分析

(A) HAM、HCの鑑別における血清中抗HTLV-1抗体価 (PA法、CLEIA法) のROC分析

血清中抗HTLV-1抗体価 (PA法対数化) のROC曲線下面積 (AUC) 0.8837と血清中抗HTLV-1抗体価 (CLEIA法対数化) のAUC0.8809よりも良好で、★印はPA法対数化ROC曲線でのカットオフ値12.5で最大感度86.7%および特異度78.7%だった。

(B) HAM、HCの鑑別における髄液中抗HTLV-1抗体価 (PA法、CLEIA法) のROC分析

PA法対数化による抗体価のROC曲線下面積(AUC)は0.8369とCLEIA法対数化による抗体価のAUC0.5326よりも著明に良好ではあるが、☆印はPA法対数化ROC曲線でのカットオフ値7.5で最大感度86.7%および特異度66.0%だった。

※黒い丸印、黒い実線はPA法 (log<sub>2</sub>) による抗体価、灰色の丸印、灰色の実線はCLEIA法 (log<sub>10</sub>) による抗体価。

## 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

研究分担者 中村龍文、長崎国際大学人間社会学部 社会福祉学科教授  
共同研究者 松尾朋博、長崎大学・院・腎泌尿器病態学

### 研究要旨：

HTLV-I関連脊髄症(HAM)患者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。われわれは以前より、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。前年度、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。

症例はHAMに随伴した過活動膀胱患者16例。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。

### A. 研究目的

HTLV-I関連脊髄症(HAM)はHTLV-I感染者の極一部にしか発症しないものの、一旦発症すれば、そのほとんどが慢性進行性である。下肢運動機能障害と膀胱機能障害によって、日常生活動作およびQuality of Life(QoL)が著しく阻害されるため、一刻も早い本疾患に対する治療法の確立が切望されている。現在、HAMに対する治療法としては副腎皮質ホルモンやインターフェロン- $\alpha$ などによる免疫修飾療法が主流であ

るが、長期に亘る治療を必要とする本疾患であるが故に、その長期的効果の有効性への疑問視や副作用の出現など、多くの問題点を抱えている。

我々はHTLV-I感染細胞に対してアポトーシスを誘導できるビタミンB1誘導体の一つである経口プロスルチアミン(アリナミン®)内服療法により、運動障害のみならず排尿障害をも改善することを見出している。HAMに随伴した排

尿障害に関しては夜間頻尿や尿意切迫感をはじめとした過活動膀胱症状 (OAB) が患者のQoLに大きく影響する。最近、各種神経伝達物質をはじめとした尿中バイオマーカーの過剰発現が過活動膀胱における症状の重症度と相関があり、抗コリン薬をはじめとする頻尿改善薬の投与により、頻尿の改善とともにこれらの尿中バイオマーカー産生もコントロールされることがわかっている。われわれは前年度、尿中NGFおよびATPの解析を行い、経口プロスルチアミン療法がHAMに随伴する過活動膀胱に有効であることを提言した。そこで、過活動膀胱症状を有した同じ対象患者16名に対し、経口プロスルチアミン投与前後での尿流動態検査および尿中バイオマーカーである8-hydroxyl-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)およびプロスタグランディンE2 (PGE2)を測定し、より排尿機能に特化した検討を行ったので報告する。

## B. 研究方法

1) 対象: HAMに随伴した過活動膀胱患者16名(女性13名:男性3名)。いずれも過活動膀胱症状質問票(Overactive Bladder Symptom Score; OABSS)で日本排尿機能学会が推奨する過活動膀胱の診断基準に合致(質問3:尿意切迫感が2点以上、合計スコア:3点以上)した患者。年齢は31~80歳(平均61.5歳)、罹病期間は3~45年であった。自己導尿施行患者は9名であった。表1に患者プロフィールを示す。

表1. 患者背景

症例	性別	年齢(歳)	罹患期間(年)	自己導尿
1	女	80	23	+
2	女	71	45	+
3	男	76	23	-
4	男	64	11	-
5	女	53	7	+
6	女	67	3	+
7	女	64	16	+
8	女	68	12	-
9	女	62	12	+
10	女	78	18	+
11	女	46	22	-
12	女	60	34	+
13	女	62	9	+
14	女	46	26	-
15	女	31	7	-
16	男	56	16	-
平均±SD		61.5±13.0	17.8±10.9	

2) 薬剤投与: カプセル化経口プロスルチアミン(登録商標 アリナミン)300mgを1日1回朝食前、連日12週間投与した。

3) 評価項目(表2):以下の項目についてプロスルチアミン投与前と投与12週後で比較検討した。

### <自覚症状の評価項目>

a) OABSS

### <尿中バイオマーカー>

a) 尿中8-OHdG

b) 尿中PGE2

### <他覚症状の評価項目>

a) 尿流動態検査 Urodynamic study (UDS)

表2. 本試験のプロトコール

評価項目	0W	4W	8W	12W
過活動膀胱症状質問票	●	—	—	●
尿中8-OHdG	●	—	—	●
尿中PGE2	●	—	—	●
尿流動態検査	●	—	—	●
有害事象	●	●	●	●

8-OHdG: 8-hydroxyl-2'-deoxyguanosine  
PGE2: プロスタグランジンE2

(倫理面への配慮)

本研究は本大学病院倫理審査委員会の承認を受け、文書によるインフォームドコンセントを取得後、施行された。

C. 研究結果

1) 自覚症状の変化 : OABSS

表 3 に示すように自覚症状の評価項目である OABSS の合計スコアは有意に改善しており (P=0.0035)、夜間頻尿と尿意切迫感の項目で、有意に治療後に改善していた。16 名中 12 名で OABSS が改善していた (P=0.0035)

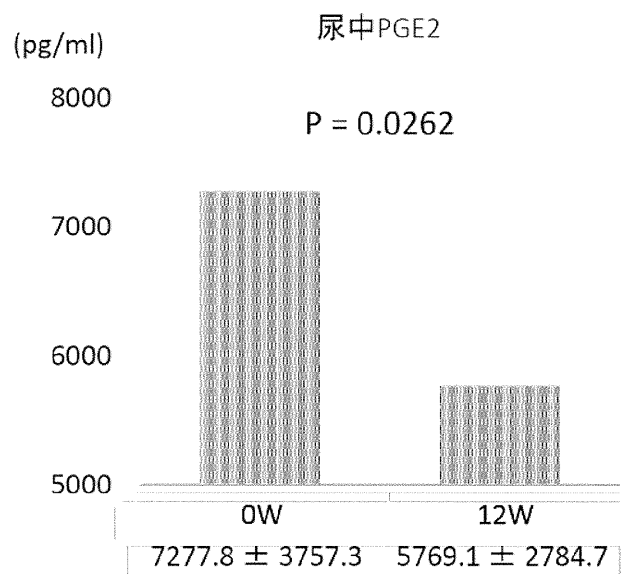
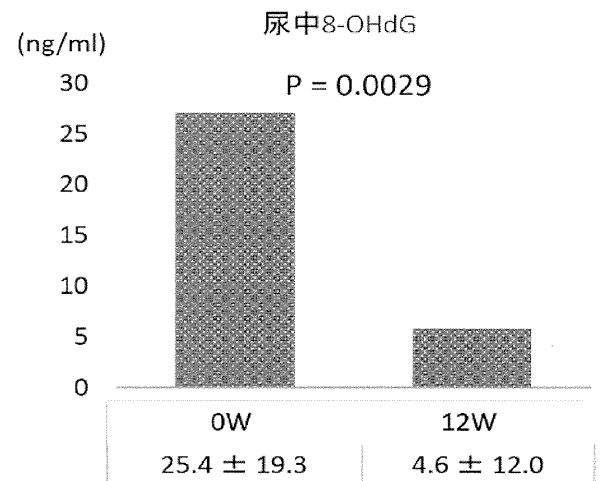
表3. OABSSの変化

	0W	12W	P value
Q1. 昼間頻尿	0.7±0.5	0.4±0.5	0.0679
Q2. 夜間頻尿	2.4±1.3	1.6±1.0	0.0284
Q3. 尿意切迫感	3.1±0.9	1.6±1.5	0.0013
Q4. 切迫性尿失禁	1.8±1.4	1.4±1.4	0.2721
合計スコア	7.9±2.4	5.2±3.6	0.0035

2) 尿中バイオマーカーの変化(図 1)

尿中バイオマーカーである、尿中 8-OHdG、尿中 PGE2 のいずれも経口プロスルチアミン内服療法後に有意に低下していた。

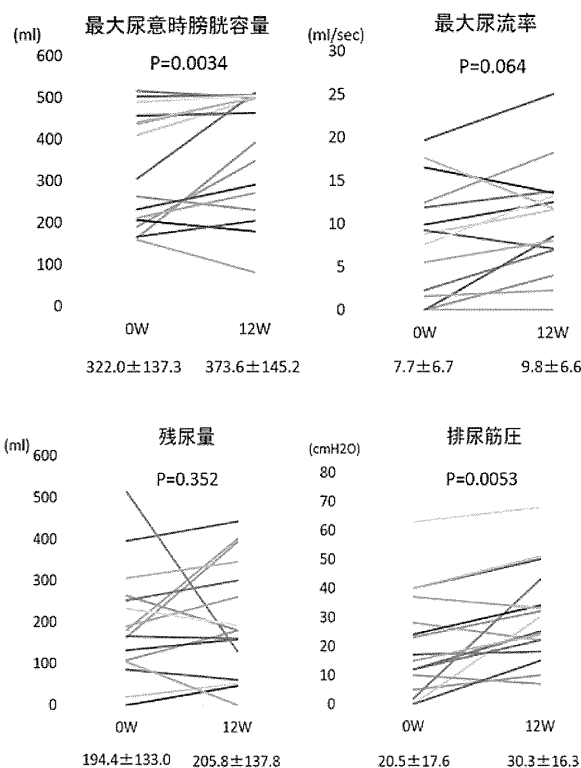
図1. 尿中バイオマーカーの変化



3) 尿流動態検査(UDS)における変化(図 2)

UDS ではプロスルチアミン投与後 12 週目には最大膀胱容量は 322.0±137.3ml から 373.6ml±145.2ml へ、排尿筋圧は 20.5±17.6cmH2O から 30.3±16.3cmH2O へそれぞれ有意に改善していた。最大尿流率に関しても 7.7±6.7ml/sec から 9.8±6.6ml/sec へ改善傾向を示していた。

図2. 尿流動態検査所見



また、HAM 患者の膀胱機能障害において特徴的とされる排尿筋括約筋強調不全(DSD)および排尿筋過活動 (DO)についても、前者では治療前に認められた 7 例中 3 例で消失(P=0.248)、後者では治療前に認められた 10 例中 6 例で改善(P=0.077)を認めた。

4) 安全性について：有害事象の発現はなく、すべての症例で試験は完遂できた。

#### D. 考察

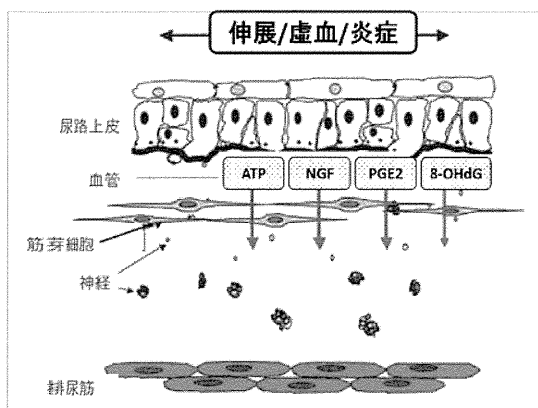
われわれは以前より、HAM に対するプロスルチアミン経口薬による治療の有効性と安全性を示してきた。この中で運動機能のみならず、排尿機能に関しても自他覚症状とも改善していることを見出した。特に排尿機能に関して、HAM 患者では夜間頻尿や尿意切迫感をメインとした蓄尿症状が中心の症状であるが、プロスル

チアミン経口投与により有意に改善していた。このことが今回、排尿機能を中心としたプロスルチアミンの効果を検討する動機となった。

今回、HAM に随伴した OAB と診断された 16 例を対象とした。プロスルチアミン内服投与にて 12 例で OABSS の合計スコアの改善を認めた。項目別比較においても、一般的な OAB 患者で、QoL にもっとも影響があるとされる夜間頻尿や、尿意切迫感が有意に改善していた。UDS を用いた他覚所見では、42.9%で DO が消失し、最大尿意時膀胱容量の改善を認めた。排尿筋圧の上昇、60%の症例で DSD が消失した。このことはプロスルチアミン経口療法によって、排尿機能に関して、蓄尿症状および排出症状をも改善することを示唆するものである。また、過活動膀胱患者に最近有用な尿中バイオマーカーである尿中 8-OHdG、PGE2 ともプロスルチアミン投与後有意に低下していた。

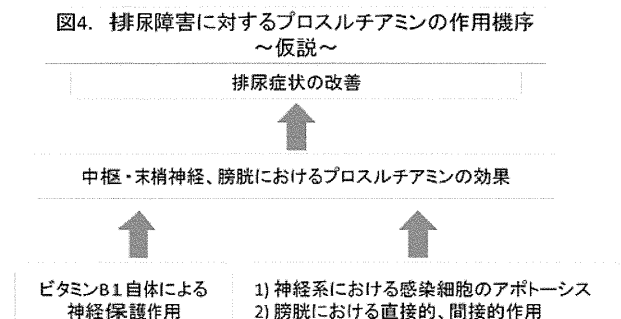
HAM の主要な病巣は胸髄側索であり、同部位にプロスルチアミンが作用し、自他覚所見における蓄尿症状の改善を見た可能性は高い。しかしながら、17.8 年と比較的長い平均罹病期間の患者集団においては排尿筋圧の上昇を見たのは特筆すべき点である。また、前回の報告では過活動膀胱の尿中バイオマーカーである ATP、および NGF が経口プロスルチアミン療法により低下したことを報告した。図 3 に示すように膀胱の伸展や虚血などのストレスにより神経伝

図3. 過活動膀胱に関連する尿中バイオマーカー



達物質などの尿中バイオマーカーが著明に上昇を認めることがわかっている。さらに今回、慢性炎症時に上昇を認めやすい尿中 PGE2、さらに慢性炎症の原因となりうる酸化ストレスのマーカーである 8-OHdG を追加解析し、経口プロスルチアミン療法によりいずれも低下を認めた。このことは、HAM による排尿機能障害(特に過活動膀胱症状)が、脊髄の病変によるもののみならず、膀胱局所への感染細胞の浸潤、およびそれによる慢性炎症が発症していることを示唆する所見で、さらにプロスルチアミンが膀胱局所で効果を発現した可能性があることを示唆する所見である。

プロスルチアミンの排尿障害に対する作用機序の仮説を図4に示す。



元来プロスルチアミンはビタミン B1 の組織あるいは細胞移行を良くするために創薬されたものである。ビタミン B1 自体による神経保護作用による効果はあると考えられるが、今回の研究により、脊髄組織内あるいは膀胱組織内に移行したプロスルチアミンが組織レベルで効果を発揮している可能性も十分考えられる。いずれにせよ今後、この点については詳細な解析が必要である。通常、HAM 患者における蓄尿障害には抗コリン薬をはじめとした内服薬が、排出困難に関しては、薬剤療法で効果不十分であれば間歇的自己導尿が必要になってくる。抗コリン薬は便秘や口渇といった、HAM 患者に特有な全身合併症の増悪に加担する可能性もあり、また間歇的自己導尿に関しても患者 QoL の悪化の原因になる可能性がある。プロスルチアミンは副作用がほとんどなく、HAM 患者の排尿障害に関しても有効な薬剤である可能性がある。

以上、HAM に対する新規治療法としての経口プロスルチアミン療法の有効性と安全性を報告した。プロスルチアミンについては既に安全性も確立され、長期間に亘る使用にも十分に耐えうる薬剤であり、HAM の新しい治療薬として開発可能な薬剤と考えられる。

## E. 結論

HAM に対するプロスルチアミン経口薬 12 週間投与による治療の有効性と安全性が示された。膀胱機能においても著明な改善が得られた。このことはプロスルチアミン経口薬が HAM 患者における排尿障害に対する有望な新規治療薬と

なり得る可能性を示していると考えられる。今後はHAMに対する治療薬としての認可・承認を見据えた case-control study を必要としている。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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/熱帯性瘧疾不全対麻痺症 (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.

### 2. 学会発表

(国内学会)

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.

(国際学会)

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:

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 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

研究分担者 山野 嘉久 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 准教授  
研究協力者 高田 礼子 聖マリアンナ医科大学 予防学教室 教授  
八木下尚子 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 講師  
佐藤 知雄 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 講師  
鈴木 弘子 聖マリアンナ医科大学病院 難病相談

### 研究要旨：

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）は、HTLV-1 感染者の一部に発症する慢性炎症性神経疾患である。本疾患は患者数約 3600 名の希少難病ではあるが、先進国で患者が多いのは日本だけであり、欧米からの研究報告に乏しい。そのため、HAM の実態はいまだ不明な点が多く、網羅的な調査に基づいた実態の解明が必要である。

本研究では、HAM の発症様式からみた予後の特徴を明らかにするために、「HAM ねっと」に登録された全国の HAM 患者 383 名のデータを解析した。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相関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。

### A. 研究目的

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）は、HTLV-1 感染者の一部に発症する慢性炎症性神経疾患である。脊髄の特に胸髄を中心に病変が認められ、痙性対麻痺、膀胱直腸障害および感覚障害を主な症状とする。本疾患は日本において患者数約 3600 名の希少難病ではあるが、先進国で患者が多いのは日本だけであり、欧米からの研究報告に乏しい。そのため、HAM の実態はいまだ不明な点が多く、その経過についても網羅的な調査に基づいた報告は乏し

い。そのため、われわれは 2012 年より HAM 患者登録サイト「HAM ねっと」を開設し、約 450 名の患者が登録し（2016 年 1 月現在）、毎年、電話による聞き取り調査を実施している。

昨年度、この「HAM ねっと」に登録された全国 297 名の HAM 患者データを利用して、急速進行性の HAM の特徴を検討し、「発症早期の高い疾患活動性が重要な予後不良因子である」ことを報告した。これは疾患活動性の高い HAM に対する早期治療介入の重要性を示唆するもので



あった。

今年度は、「HAM ネット」から得られたデータの症例数を増やし、発症早期の疾患活動性の高い症例のみならず、進行が非常に遅い疾患活動性の低い症例についても予後の特徴を明らかにする検討を行った。また、検討によって重要性が明らかとなってきた「疾患活動性に即した治療」を実践するにあたり、目安となる適切なバイオマーカーが確立されていないことも HAM の診療レベルの向上の妨げになっていると考えられた。そのため、本研究では、さらに HAM 脊髄における炎症レベルを反映するバイオマーカーである髄液ネオプテリンおよび髄液 CXCL10 が、HAM 発症時の疾患活動性に関連するバイオマーカーとして有用であるか否かについても検討した。

## B. 研究方法

### (1) 急速進行性 HAM 患者の特徴

全国で HAM と診断された患者を対象とする HAM 患者登録サイト「HAM ネット」(<http://hamtsp-net.com/>)を、2012年3月から開設している。今年度は2014年12月までに、この「HAM ネット」に登録した HAM 患者 383 名を対象とした(昨年度の解析対象：297 名)。

運動障害発現年齢から 2 年以内に納の運動障害度スコア (以下、OMDS) 6 (両手杖歩行) 以上、または OMDS 5 (片手杖歩行) 以上を「急速進行群」の HAM 患者と定義し、それぞれ以下の項目について「非急速進行群」との比較を行った (表 1, 表 2)。

比較項目：性別、年齢、運動障害発現年齢、発症年齢、診断年齢、発症から診断までの年数、罹病期間、初発症状、輸血歴、現在の OMDS、HAQ-DI\*

分析方法は、名義尺度の独立性の検定

にはカイ二乗検定を、2 群の平均値の比較は t 検定を用いた。有意水準は両側 5% とした。

### (2) 長期軽症 HAM 患者の機能予後

「HAM ネット」に登録した HAM 患者 383 名のうち、罹病期間が 10 年以上の 256 名のみを対象とした。

発症から 10 年後の OMDS が 2 (つまづく) 以下、3 (かけ足不能) 以下あるいは 4 (階段昇降に手すり) 以下にとどまる、進行が非常に遅い HAM 患者を長期軽症例とし、残りの症例 (対照群) と現在の OMDS を比較した (表 3)。分析方法には、t 検定を用いた。有意水準は両側 5% とした。

### (3) 発症様式に関連するバイオマーカーの検討

聖マリアンナ医科大学病院 HAM 専門外来へ通院中の HAM 患者のうち、病歴が明らかで、ステロイド治療前に髄液検査が実施された患者 27 例を対象とした。ここでは便宜的に、発症様式が異なる 3 群を以下のように設定し、対象の HAM 患者を分けた。

「急速進行例」(n = 8)：発症時より疾患活動性が高く、運動障害発現時から 2 年以内に OMDS 5 (片手杖歩行) 以上になった症例

「長期軽症例」(n = 4)：進行が非常に遅く運動障害発現時から 10 年の時点で

---

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

OMDS 3 (かけ足不能) 以下にとどまる症例

「**緩徐進行例**」(n = 15) : 「**急速進行例**」および「**長期軽症例**」に該当しない症例

以上の3群が示す髄液ネオプテリン濃度および髄液 CXCL10 濃度を比較した。急速進行例に属する8例中2例は、初診時すでにステロイド治療が実施されており、髄液ネオプテリン値は前医で測定された値を用い、髄液 CXCL10 濃度はデータ欠損とした。

また、当該外来へ通院中の無症候性キャリア7例と脊髄浸潤のないATL患者1例の計8例を「**非HAM HTLV-1 感染者**」群として髄液ネオプテリン濃度および髄液 CXCL10 濃度をHAM患者の3群と比較した。

HAM患者の疾患活動性の異なる3群については、

「**急速進行例**」 vs 「**緩徐進行例**」

「**緩徐進行例**」 vs 「**長期軽症例**」

の間でROC解析を実施し、感度・特異度を調べ、カットオフ値を設定した。また、「**非HAM HTLV-1 感染者**」の平均+2SDを算出し、基準値とした。

#### (倫理面への配慮)

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

バイオマーカー測定のための臨床検体の収集に際しては、本学の生命倫理委員会で承認された同意書を用いて、不利益や危険性の排除などに関するインフォームドコンセントを行った(承認番号: 第1646号)。また検体は、個人情報管理者により連結可能匿名化による番号化を行

い、提供者を特定できないようにし、患者の人権擁護に努めた。

#### C. 研究結果

##### (1) 急速進行性HAM患者の特徴

2年以内にOMDS 6以上(表1)の「**急速進行群**」に該当する患者は19名(女性11名、男性8名)で全体の5.0%に相当した。また、「**急速進行群**」は、「**非急速進行群**」に比べ、運動障害発現年齢、発症年齢、診断年齢、現在のOMDSおよびHAQ-DIが有意に高く、発症から診断までの年数、罹病期間が有意に短かった。

2年以内にOMDS 5以上(表2)の「**急速進行群**」に該当する患者は74名(女性58名、男性16名)で全体の19.3%に相当した。OMDS 6への急速進行性患者同様、「**非急速進行群**」に比べ運動障害発現年齢、発症年齢、診断年齢、現在のOMDSおよびHAQ-DIが有意に高く、発症から診断までの年数、罹病期間が有意に短かった。ただし、2年以内にOMDS 5以上とした急速進行性患者は輸血歴の有無、年齢において当該**非急速進行群**との間に有意な差が見られた。

##### (2) 長期軽症HAM患者の機能予後

発症から10年後のOMDSが2以下、3以下あるいは4以下にとどまる、進行が非常に遅いHAM患者を**長期軽症例**とし、残りの症例(対照群)と「**現在のOMDS**」を比較した(表3)。

**長期軽症例**を発症から10年後のOMDS 2以下と定義した場合、「**現在のOMDS**」は $4.9 \pm 1.9$ で、対照群のOMDS  $6.6 \pm 2.2$ と比較して有意に低かった( $p < 0.001$ )。この点は、10年後のOMDSを3以下、4以下と定義を変更しても同様で、発症から10年間軽症の状態を維持した患者は、その後の長期予後も有意に良好であることが判明した。

また、長期軽症例の定義を 10 年後の OMDS 4 以下とした場合の現在の平均 OMDS 5.8 は、3 以下、2 以下と、より進行が遅い集団に絞り込むことによって、5.6, 4.9 と現在の障害度が軽くなっていくことが明らかとなった。

### (3) 発症様式に関連するバイオマーカーの検討

急速進行例、緩徐進行例、長期軽症例の 3 群が示す髄液ネオプテリン濃度はそれぞれ  $57.9 \pm 22.0$ ,  $18.9 \pm 6.3$  および  $3.5 \pm 1.3$  pmol/mL と疾患活動性に応じた値を示した (図 1)。HAM ではない「非 HAM HTLV-1 感染者」群は  $2.8 \pm 1.4$  pmol/mL と、さらに低い値を示した (図 1)。現在の少数例のデータをもとに ROC 解析を実施すると、急速進行例を緩徐進行例と感度 100%、特異度 100% で分けるカットオフ値 30 pmol/mL を設定することができた。同様に、長期軽症例を緩徐進行例と感度 100%、特異度 100% で分けるカットオフ値 10 pmol/mL を設定することができた。また、非 HAM HTLV-1 感染者の髄液ネオプテリン濃度の平均値 + 2SD は 5.5 pmol/mL となり、HAM 以外の HTLV-1 感染者が示す髄液ネオプテリン濃度の基準値は 5 pmol/mL 以下と考えられた。

一方、髄液 CXCL10 濃度は急速進行例、緩徐進行例、長期軽症例において、それぞれ  $9742.8 \pm 6290.4$ ,  $3925.0 \pm 2012.2$  および  $485.8 \pm 277.4$  pg/mL と、ネオプテリンと同様、疾患活動性に応じた値を示した (図 2)。「非 HAM HTLV-1 感染者」群はさらに低い  $47.0 \pm 45.8$  pg/mL であった (図 2)。現在のデータをもとに ROC 解析を実施すると、急速進行例を緩徐進行例を感度 66.7%、特異度 80% で分けるカットオフ値 6000 pg/mL を設定することができた。また、長期軽症例を緩徐進

行例と感度 100%、特異度 100% で分けるカットオフ値 1000 pg/mL を設定することができた。さらに、非 HAM HTLV-1 感染者の髄液 CXCL10 濃度の平均値 + 2SD は 138.7 pg/mL となり、HAM 以外の HTLV-1 感染者が示す髄液 CXCL10 濃度の基準値は 140 pg/mL 未満と考えられた。

### D. 考察

今年度は、昨年度解析対象とした「HAM ねっと」登録 HAM 患者 297 例から 86 例増えた 383 例を解析対象として、発症早期の疾患活動性の高い「急速進行性 HAM 患者の特徴」と、進行が非常に遅い疾患活動性の低い「長期軽症 HAM 患者の機能予後」を明らかにする検討を行った。

「急速進行性 HAM 患者」は、それ以外の患者と比較して、運動障害発現年齢、発症年齢、診断年齢、現在の OMDS および HAQ-DI が有意に高く、発症から診断までの年数、罹病期間が有意に短かった。つまり、「急速進行例」は高齢発症で、発症から診断までの期間が短いにも関わらず、長期予後が不良である特徴を有していた。この特徴は、昨年度の解析ですでに明らかとなっていたが、症例数を増やした今年度も同様に認められ、「発症早期の高い疾患活動性が重要な予後不良因子である」という昨年度の知見を裏付ける結果となった。

「長期軽症 HAM 患者」は、それ以外の患者と比較して、「現在の OMDS」が有意に低かった。しかも、発症後の進行がゆるやかな症例を「長期軽症例」として定義を絞り込むほど「現在の OMDS」は低値を示すことから、長期軽症例ほど機能予後は良好と考えられた。

これらの結果より、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相関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。また、HAM患者の長期予後改善には、疾患活動性判定バイオマーカーの確立が重要であることも示唆された。

そのため、今年度はHAM脊髄における炎症レベルを反映するバイオマーカーである髄液ネオプテリンおよび髄液CXCL10が、HAM発症時の疾患活動性に関連するバイオマーカーとして有用であるか否かについても検討した。

両マーカーともに急速進行例、緩徐進行例、長期軽症例と疾患活動性が高い順に高値を示し、HAMではないHTLV-1感染者で最も低い値を示した。したがって、発症様式の違いは脊髄の炎症レベルの違いを反映している可能性が示唆された。

次に、今回のデータを用いて3群を分けるカットオフ値を設定することを試みた。その結果、急速進行例を緩徐進行例と判別するカットオフ値として

髄液ネオプテリン : 30 pmol/mL

髄液CXCL10 : 6000 pg/mL

を設定することができた。

長期軽症例を緩徐進行例と判別するカットオフ値は

髄液ネオプテリン : 10 pmol/mL

髄液CXCL10 : 1000 pg/mL

が適切と考えられた。

また、HAM以外のHTLV-1感染者が示す基準値として、

髄液ネオプテリン : 5 pmol/mL 以下

髄液CXCL10 : 140 pg/mL 未満

を設定できた。

ただし、今回の解析に用いられた症例数は少数例にとどまるため、正確性に欠く

可能性が否定できない。今後はさらに症例数を増やして検討することや、別の患者群を用いた validation を実施することで、正確性を高める研究の実施が求められる。

## E. 結論

本研究では、HAMの発症様式からみた予後の特徴を明らかにするために、「HAMねっと」に登録された全国のHAM患者383名のデータを解析した。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相関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。

## F. 健康危惧情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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,