

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 ねっと」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 ねっと」(<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 ねっと」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 ねっと」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 ± 1.9 で、対照群のOMDS 6.6 ± 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 ± 22.0 , 18.9 ± 6.3 および 3.5 ± 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 ± 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 ± 6290.4 , 3925.0 ± 2012.2 および 485.8 ± 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 ± 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. 健康危険情報

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,

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.

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

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, Uchimaruru 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]

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

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]

Bangham C, Araujo A, **Yamano Y** & Taylor G. HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 2015.

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.

山野嘉久.

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) - 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.

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.

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.

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.

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.

山野嘉久

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) .
難病事典, 2-5, 2015.

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.

2. 学会発表

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.

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, Frenchi West Indies(FWD).[Carayou Hotel]

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, Frenchi West Indies(FWD).[Carayou Hotel]

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, Frenchi West Indies(FWD).[Carayou Hotel]

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, Frenchi West Indies(FWD).[Carayou Hotel]

Sato K, Kikuchi T, Kimura M, Komita M, Shimada K, Seki K, Tachibana M, Yagishita N, Coler-Reilly A, Sato T, Araya 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, Frenchi West Indies(FWD).[Carayou Hotel]

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, Frenchi West Indies(FWD).[Carayou Hotel]

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]

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))

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))

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))

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))

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)

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).

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).

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).

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).

鈴木弘子, 石川美穂, 小池美佳子, 齋藤祐美, 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]

八木下尚子, 鈴木弘子, 石川美穂, 小池美佳子, 齋藤祐美, 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 ねっと」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]

埴田まや子, 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]

山野嘉久. 希少難病 HAM 患者レジストリー「HAM ねっと」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]

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]

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]

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]

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]

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, 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]

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]

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]

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

表 1. 急速進行性 HAM 患者の属性(運動障害発現年齢から 2 年以内に OMDS 6 以上と定義した場合)

	急速進行群 (N=19,5.0%)	非急速進行群 (N=364)	P 値
性別 女性	11(57.9%)	273(75.0%)	N.S.
年齢 (平均 ± SD)	66.1 ± 8.2	61.9 ± 10.8	N.S.
運動障害発現年齢 (平均 ± SD)	57.7 ± 9.5	44.5 ± 14.6	<0.001
発症年齢 (平均 ± SD)	57.9 ± 9.4	43.4 ± 14.8	<0.001
診断年齢 (平均 ± SD)	58.8 ± 9.5	51.4 ± 13.1	0.015
発症から診断までの年数 (平均 ± SD)	0.9 ± 1.8	8.0 ± 8.4	<0.001
罹病期間 (平均 ± SD)	8.2 ± 6.8	18.4 ± 11.3	<0.001
初発症状			
歩行障害	17(89.5%)	296(81.5%)	N.S.
排尿障害	6(31.6%)	141(38.8%)	N.S.
下肢の感覚障害	3(15.8%)	50(13.8%)	N.S.
その他	10(52.6%)	105(28.8%)	0.027
輸血歴			
あり	5(26.3%)	68(18.8%)	N.S.
1986 以前	3(15.8%)	54(15.0%)	N.S.
現在の OMDS (平均 ± SD)	8.5 ± 3.0	5.8 ± 2.3	<0.001
HAQ-DI (平均 ± SD)	1.8 ± 0.6	1.1 ± 0.7	<0.001

表 2. 急速進行性 HAM 患者の属性 (運動障害発現年齢から 2 年以内に OMDS 5 以上と定義した場合)

	急速進行群 (N=74,19.3%)	非急速進行群 (N=309)	P 値
性別 女性	58(78.4%)	226(73.1%)	N.S.
年齢 (平均 ± SD)	65.5 ± 9.4	61.3 ± 10.8	<0.001
運動障害発現年齢 (平均 ± SD)	55.9 ± 11.2	42.6 ± 14.2	<0.001
発症年齢 (平均 ± SD)	55.4 ± 11.7	41.4 ± 14.3	<0.001
発症から診断までの年数 (平均 ± SD)	57.7 ± 11.2	50.3 ± 13.1	<0.001
発症からの診断までの年数	2.3 ± 3.7	8.9 ± 8.6	<0.001
罹病期間 (平均 ± SD)	10.1 ± 7.4	19.8 ± 11.3	<0.001
初発症状			
歩行障害	64(86.5%)	249(80.8%)	N.S.
排尿障害	27(36.5%)	120(39.0%)	N.S.
下肢の感覚障害	11(14.9%)	42(13.6%)	N.S.
その他	24(32.4%)	91(29.4%)	N.S.
輸血歴			
あり	23(31.1%)	50(16.3%)	<0.001
1986 以前	18(24.3%)	39(12.7%)	0.012
現在の OMDS (平均 ± SD)	6.7 ± 2.4	5.7 ± 2.3	<0.001
HAQ-DI (平均 ± SD)	1.4 ± 0.6	1.1 ± 0.7	<0.001

表 3. 長期軽症 HAM 患者の機能予後

	該当群		対照群		P 値	
	X 年後の OMDS	度数	現在の OMDS	現在の度数		
発症から 10 年後 (n=256)	2 以下	21	4.9±1.9	235	6.6±2.2	<0.001
	3 以下	79	5.6±1.9	177	6.8±2.2	<0.001
	4 以下	138	5.8±1.9	118	7.2±2.3	<0.001

図 1. 髄液ネオプテリン濃度と発症様式の関連性

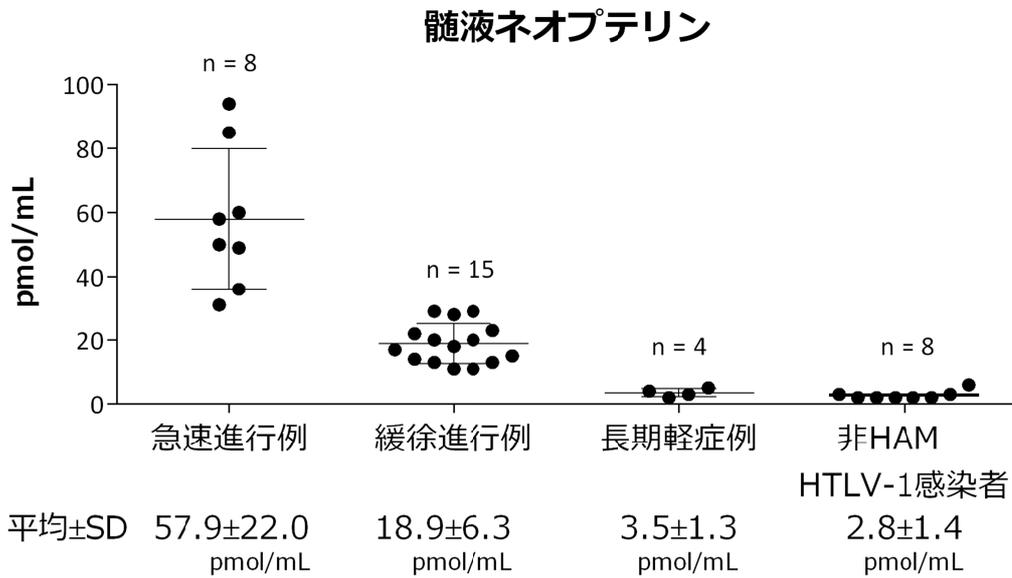


図 2. 髄液 CXCL10 濃度と発症様式の関連性

