

## 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業） 分担研究報告書

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

研究分担者 岡山昭彦（宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野・教授）

研究協力者 梅北邦彦（宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野）  
宮内俊一（宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野）  
日高利彦（市民の森病院リウマチ膠原病センター）

研究要旨： HTLV-1陽性関節リウマチ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。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。しかしい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。

### A．研究目的

HTLV-1感染を合併している慢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、また生物学低製剤をはじめとする免疫抑制・調整剤はそのリスクに影響するのか、効果はHTLV-1陰性者と変わらないのか、などは診療における重要な疑問である。この点を含めたHTLV-1陽性慢性炎症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。このため本研究においてはHTLV-1関節リウマチ患者における臨床的特徴、ウイルスマーカー等の検討を行い、また日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患実用化研究事業）(AMED) 委託事業研究班等との共同研究結果や文献的報告を参考にして、「HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引」を作成することを目的とした。

### B．研究方法

1) 臨床的解析：宮崎大学医学部附属病院とその

関連病院を受診し同意を取得した関節リウマチ患者を対象とした。HTLV-1陽性関節リウマチ患者と陰性患者における背景因子、病勢マーカー、治療反応性について検討した。

#### 2) ウイルス学的検討

(1) 抗体測定： Chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA法・富士レビオ) を用いてHTLV-1抗体のスクリーニングを行い、陽性となった患者についてはウエスタンブロット法で確認を行った。抗体価はparticle agglutination assay (PA法・富士レビオ) を用いて、血清の階段希釈を行い、最終陽性倍率を抗体価とした。

(2) HTLV-1感染細胞数（プロウイルス量）の測定：患者末梢血のHTLV-1プロウイルス量をリアルタイムPCRを用い測定した。

(3) 可溶性IL-2レセプターの測定：血清中の可溶性IL-2レセプターの測定はELISA法を用いて検査会社（SRL）により測定した。

（倫理面への配慮）

研究対象者より同意を取得し、研究内容は研究施

設の倫理委員会で審査を受け、承認のうえ行われた。

### C . 研究結果

#### 1 )HTLV-1陽性関節リウマチ患者の臨床的、ウイルス学的検討

HTLV-1陽性関節リウマチ患者ではHTLV-1陰性患者に比較して、有意に年齢が高く、炎症マーカーであるCRPや赤沈が上昇しており、DAS28-ESR、DAS28-CRPのような病勢を表すマーカーも高かった。またTNF阻害薬の一つであるエタネルセプトの投与を受けている患者の解析でも、炎症マーカーであるCRPや赤沈、DAS28-ESR、DAS28-CRPのような病勢を表すマーカーがHTLV-1陽性患者で有意差をもって高値であり、中止・変更率をアウトカムとしてみた場合に、治療抵抗性であることが示された。

さらにTNF阻害剤の投与を受けたHTLV-1陽性関節リウマチ患者のうち、経時的観察が可能であった患者について血清抗体価、プロウイルス量、可溶性IL-2レセプターの変化について検討した結果では、抗体価、プロウイルス量、可溶性IL-2レセプターに有意の変化はなく、少なくとも治療がATL発症リスクを上昇させる結果は認められなかった。

#### 2 )「HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引」の作成

AMED 委託事業「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」研究班(代表：岡山昭彦)との共同研究として、「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引」案を作成した。方法としては、AMED 研究で行われた臨床的、実験的解析結果の分析、またこれまでのHTLV-1 陽性者からのATLやHAM等の発症例の文献的検討を行い、バージョン1を作成した。その後、班員における検討会をへて、バージョン2を作成し、日本リウマチ学会評議員、日本HTLV-1学会診療委員会に内容の検討を依頼した。その結果得られたコメント等を盛り込んでバージョン3(報告書添付資料)を作成した。作成したものについては冊子体あるいは学会ホームページにおいて年度内の公表を予定している。また実際の診療現場である日本リウマチ学会教育認定施設へアンケート票と共に郵送し回答を得る予定である。

### D . 考察

HTLV-1陽性慢性炎症性疾患患者のなかでも患者数が多く、専門医療機関へのアンケートから情報提供の要望の大きい関節リウマチについて臨床的、

ウイルス学的検討を行い、文献的検討を加え、AMED研究班とも共同で「HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引」を作成した。

HTLV-1陽性関節リウマチ患者の特徴として、これまでの検討から、まずATLの発症危険性に関して、少なくともTNF阻害剤の投与を受けている患者を検討した結果では、抗体価、プロウイルス量、可溶性IL-2レセプターに有意の変化はなく、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り、さらに長期的な検討が必要である。

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は治療前あるいは治療後に関してもCRPや赤沈が上昇しており、DAS28-ESR、DAS28-CRPのような病勢を表すマーカーも高かった。TNF阻害薬投与後の治療抵抗性も観察された。しかしながら少数例の観察であり、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」を作成した。診療の手引としたのは、診療ガイドラインとするにはエビデンスレベルがいまだ不十分と考えたためである。しかし本手引に関しては、まず研究班班員より意見を集約し、その後作成した案を日本リウマチ学会、日本HTLV-1学会において検討いただき、内容の充実を図った。このことにより、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することを担保できたと考える。

### E . 結論

HTLV-1陽性関節リウマチについて、臨床的、ウイルス学的検討を行い、文献的検討を加え、AMED研究班とも共同で「HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引」を作成した。これは本邦で初めて作成されたHTLV-1陽性難治性疾患患者の診療のための手引きであり、世界でも類がない。しかしい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、最終的にガイドライン化することが望まれる。

### G . 研究発表

#### 【論文】

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.

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]

#### 【学会発表】

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 167. 2015. (4 月 10 日-12 日(10 日発表), 京都府京都市, みやこめっせ)

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)

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)

鴨居功樹, 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)

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)

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)

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)

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし