

PCRの有用性, 第68回日本臨床眼科学会, 神戸, 2014.11.13

[4]寺田裕紀子, 鴨居功樹, 山野ちなみ, 山野嘉久, 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, 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014.08.22

[5]鴨居功樹, 寺田裕紀子, 宮田和典, 望月學, HTLV-1 ぶどう膜炎の臨床像, 第1回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014.08.22

[6]軽部央子, 鴨居功樹, 堀江真太郎, 高瀬博, 大野京子, 望月學, アダリムマブ導入でベーチェット病のぶどう膜炎を抑制できた一例, 第48回日本眼炎症学会, 東京, 2014.07.04

[7]福地麗, 宮永将, 高瀬博, 鴨居功樹, 横田眞子, 赤尾信明, 望月學, 東京医科歯科大学における眼トキソカラ症の検討, 第25回日本臨床寄生虫学会, 2014.06.14

[8]鈴木さやか, 鴨居功樹, 高瀬博, 大野京子, 富澤大輔, Myeloid/NK cell precursor acute leukemia の経過中に眼内浸潤がみられた1例, 第118回日本眼科学会総会, 東京, 2014.04.02

松浦英治

[1]エクソーム解析によるHAM疾患感受性遺伝子の探索 Exome sequencing identifies novel rare variants in HAM/TSP 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, 高橋祐二, 山野嘉久, 森下真一, 辻省次, 出雲周二, 高嶋 博 2014年5月21日 第55回日本神経学会 福岡市

[2]過去10年間に当科に入院したHAM患者144人の筋力低下パターンの検討 松浦英治, 野妻智嗣, 松崎敏男, 渡邊 修, 久保田龍二, 出雲周二, 高嶋 博 2014年5月21日 第55回日本神経学会学術集会 福岡市(ポスター)

[3]HTLV-1 関連脊髄症の疾患活動性と発症年齢の関係 -HAMは発症年齢が高いほど急速進行する- 松浦英治, 大窪隆一, 渡邊 修, 高嶋

博 2014年6月14日 第51回日本老年医学会 福岡市(口演)

[4]Clinical manifestation and disease course of the patient with HAM/TSP Eiji Matsuura, Satoshi Nozuma, Osamu Watanabe, Hiroshi Takashima 2014年7月10日 13th ICNMD, Nice, France(ポスター)

[5]次世代シーケンサーによる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, 高橋祐二, 山野嘉久, 森下真一, 辻省次, 出雲周二, 高嶋 博 2014年8月23日 第1回HTLV-1学会 東京都(口演)

[6]過去10年間に当科に入院した連続HAM患者の筋力低下パターン 松浦英治, 野妻智嗣, 松崎敏男, 渡邊 修, 久保田龍二, 出雲周二, 高嶋 博 2014年9月6日 第19回神経感染症学会学術集会 金沢市(口演)

平成27年度

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]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)

[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:1 高畑 克徳:1, 牧 美充:1, 吉村 道由:1, 荒田 仁:1, 東 桂子:1, 松浦 英治:1, 高嶋 博:1 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:1 松浦 英治:1, 久保田 龍二:2, 児玉 大介:2, 松崎 敏男:2, 渡邊 修:1, 三井 純:3, 石浦 浩之:3, 山野 嘉久:4, 辻 省次:3, 出雲 周二:2, 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

[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:1 高畑 克徳:1, 安藤 匡宏:1, 田代 雄一:1, 牧 美充:1, 吉村 道由:1, 荒田 仁:1, 松浦 英治: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

[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:1 高畑 克徳:1, 安藤 匡宏:1, 田代 雄一:1, 牧 美充:1, 中村 友紀:1, 荒田 仁:1, 松浦 英治: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

[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 患者レジストリー「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、佐藤俊太郎、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 Meeting 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 Meeting 2015.05.05 Denver
- [5]鴨居 功樹、郭 墨蓉、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

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: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:1 高畑 克徳:1, 牧 美充:1, 吉村 道由:1, 荒田 仁

:1, 東 桂子:1, 松浦 英治:1, 高嶋 博:1 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:1 松浦 英治:1, 久保田 龍二:2, 児玉 大介:2, 松崎 敏男:2, 渡邊 修:1, 三井 純:3, 石浦 浩之:3, 山野 嘉久:4, 辻 省次:3, 出雲 周二:2, 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

[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:1 高畑 克徳:1, 安藤 匡宏:1, 田代 雄一:1, 牧 美充:1, 吉村 道由:1, 荒田 仁:1, 松浦 英治: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

[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:1 高畑 克徳:1, 安藤 匡宏:1, 田代 雄一:1, 牧 美充:1, 中村 友紀:1, 荒田 仁:1, 松浦 英治: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

[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. 特許出願予定
平成 26 年度
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)。

山野嘉久

[1]特願 2014-226719, 発明者:植田幸嗣, 石原 誠人, 山野嘉久, 出願年月日:2014 年 11 月 7 日、ヒト T リンパ好性ウイルス-1 (HTLV-1)関連脊髄症(HAM/TSP)の検査方法、及び検査用キット

[2]特願 2014-209669、発明者:山野嘉久、清野研一郎、武藤真人、出願年月日:2014 年 10 月 14 日、 γ δ T細胞の製造方法および医薬

[3]特許取得:特許番号:第 5552630 号、登録日:2014 年 6 月 6 日、出願番号:特願 2008-274514、

[4]発明者:山野嘉久、新谷奈津美、出願年月日:2008 年 10 月 24 日、HTLV-I 関連脊髄症を治療または予防するための医薬、および HTLV-I 関連脊髄症の患者に対する抗体療法の効果を試験する方法

平成 27 年度
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

資料 1

分担研究課題：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

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 の診断基準として血清、髄液中の抗 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近年は標準的に使用されている。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。

研究方法：

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、HAM47 例、キャリア 15 例、陰性対照 18 例の血清・髄液検体について、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) の 3 つの方法で抗 HTLV-1 抗体価を測定し比較した。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コンセント下に行い、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。

研究結果：

(1) 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、診断基準、重症度基準として採用可能であると考えられた。

(2) 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。

(3) 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。

(4) 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、キャリア血清においては回帰不能である

(5) HAM とキャリアの比較では、血清中および髄液中抗 HTLV-1 抗体価（対数化）ともに PA 法、CLIA 法、CLEIA 法すべてで有意差が認められる。

D. 考察

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。

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、換算可能であるため、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 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。

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。

資料 2

分担研究課題：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）

A. 研究目的

HTLV-1 感染を合併している難治性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、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。これらの疑問について一般医療機関からの情報提供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、また本研究班以外の研究班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) ウイルスマーカーの検討

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、抗体スクリーニング検査で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。②HTLV-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 HTLV-1 pX 領域について測定した。プロウイルス量は末梢血単核細胞 (PBMC) 100 個あたりに換算して算出した。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。

3) 「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引」の作成

上記研究結果に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「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）より実験的研究成果をあわせて検討し、また文献的検討も加えて「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引」の作成を試みた。

（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. 結果

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、病勢を表すマーカーも高かった。また TNF 阻害薬の投与を受けている患者の解析でも、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。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 ATL 発症危険因子であるプロウイルス量、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、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。

このような観察研究結果に加え、AMED 研究班との共同研究より得られた臨床的、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、「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引」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 診療委員会より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。最終案を作成、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、これを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、実際の診療現場よりの意見を改善に役立てる予定である。

D. 考察

今回の研究から、HTLV-1 陽性関節リウマチ患者の特徴として、少なくとも TNF 阻害剤の投与患者の検討結果では、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は、炎症反応が強く、TNF 阻害薬投与後の治療抵抗性も観察された。さらに大規模な検討により確認する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まだまだ不十分と考えたためである。しかしその作成過程で、日本リウマチ学会、日本 HTLV-1 学会における検討、意見を聴取したことで、有用かつ充分実施可能なものとするを担保できたと考える。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、最終的にガイドライン化することが望まれる。

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、今後も検討を続けさらに改善を行いたい。

資料 3

分担研究課題：HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) の排尿機能障害に対する経口プロスルチアミン療法の効果 — 過活動膀胱に対する効果と尿中バイオマーカーの変化の解析を中心として

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

(研究の背景)

HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) では下肢運動機能障害のみならず、膀胱機能障害による排尿障害がほぼ必発する。HAM における排尿障害では一般的に頻尿や尿意切迫感に代表される過活動膀胱が強く出現し、その症状は Quality of Life (QoL) に大きな影響を及ぼしている。さて、HAM に対する治療は現在、副腎皮質ホルモンやインターフェロン α などによる免疫修飾療法が主流である。しかし、HAM は長期治療を必要とする疾患であるため、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 HAM に対する新規治療法として、HTLV-I 感染細胞に対してアポトーシスを誘導出来るプロスルチアミン (アリナミン[®]) による経口療法を試み、その下肢運動機能・排尿機能改善効果を報告してきた。平成 26 年度・27 年度の 2 年間に亘り、排尿機能障害の中で過活動膀胱の変化に焦点をあて、その治療効果と尿中バイオマーカーの変化の関係について解析した。

(方法)

- 1) 対象：過活動膀胱の診断基準に合致した HAM 患者 16 名 (女性 13 名：男性 3 名)。年齢 31~80 歳 (平均 61.5 歳)。罹病期間：3~45 年。
- 2) 薬剤投与：カプセル化経口プロスルチアミン (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：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。①<自覚症状>過活動膀胱症状質問票 (OABSS) ②<他覚症状>尿流動態検査 (UDS) ③<尿中バイオマーカー>a) NGF/Crea b) ATP/Crea c) 8-OHdG d) PGE2

(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。

(結果)

- 1) 自覚症状の変化：
プロスルチアミン投与によって OABSS は 16 名中 12 名で改善した。夜間頻尿と尿意切迫感の項目で有意に改善を示し、OABSS の合計スコアでは有意に改善を示した ($P=0.0035$)。
- 2) 尿流動態検査 (UDS) における変化：
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 ± 137.3 ml から 373.6 ml ± 145.2 ml へ ($P=0.0034$)、排尿筋圧は 20.5 ± 17.6 cmH₂O から 30.3 ± 16.3 cmH₂O ($P=0.0053$) 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 ± 6.7 ml/sec から 9.8 ± 6.6 ml/sec ($P=0.064$) へ改善傾向を示した。また、HAM 患者の膀

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。

3) 尿中バイオマーカーの変化：

過活動膀胱のバイオマーカーである尿中 NGF/Crea は $219.3 \pm 137.0 \text{ pg/ml}$ から $136.9 \pm 74.3 \text{ pg/ml}$ へ ($P=0.0437$)、尿中 ATP/Crea は $62.2 \pm 104.6 \text{ pmol/ml}$ から $20.1 \pm 31.1 \text{ pmol/ml}$ へ ($P=0.0174$)、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。さらに過活動膀胱に加えて慢性炎症時のマーカーでもある尿中 8-OHdG は $25.4 \pm 19.3 \text{ ng/ml}$ から $4.6 \pm 12.0 \text{ ng/ml}$ へ ($P=0.0029$)、尿中 PGE2 は $7277.8 \pm 3757.3 \text{ pg/ml}$ から $5769.1 \pm 2784.7 \text{ pg/ml}$ へ ($P=0.0262$)、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。

4) 安全性について：

すべての症例において有害事象の発現は認められなかった。

(考察)

我々はこれまでに HAM 患者に対する経口プロスルチアミン療法の有効性を報告してきた。今回、過活動膀胱の変化に焦点をあて、その治療効果と尿中バイオマーカーの変化について解析した。その結果、本療法によって OABSS スコアは有意に改善し、この自覚症状の改善は UDS によって確認された。今回の解析において特筆すべき点は、過活動膀胱の尿中バイオマーカーである NGF および ATP の有意な低下を明らかにしたことであった。すなわち、本療法による過活動膀胱の改善はこれら尿中バイオマーカーの変化によっても裏付けられた。さらに、興味あることに慢性炎症の尿中マーカーでもある 8-OHdG および PGE2 も有意に低下した。HAM における排尿機能障害は神経因性膀胱が原因として捉えられているが、この二つのマーカーの改善は炎症の改善を示唆している。我々は以前に HAM 患者膀胱は慢性間質性膀胱炎を呈していることを報告しているが、プロスルチアミンが膀胱局所で効果を発現している可能性がある。いずれにせよ、効果発現の機序に関しては今後の詳細な解析を検討する必要があるものの、プロスルチアミンは HAM 患者における過活動膀胱を有意に改善させる活性を持っていることが今回の解析によって明らかにされた。

(結論)

HAM に対する経口プロスルチアミン療法は HAM 患者に特徴的な過活動膀胱に対して OABSS、UDS、および尿中バイオマーカーにおいて著明な改善効果を示すことが明らかにされた。プロスルチアミンは 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がある。

資料 4

分担研究課題： HAM の臨床症状；進行の程度、性差、筋力低下について

研究分担者：高嶋博 ・ 鹿児島大学神経内科・老年病学 ・ 教授

HAM は HTLV-1 感染によって起こる慢性炎症性の脊髄疾患で、臨床的にはほぼ下肢に局限した痙性脊髄麻痺を来す疾患である。HAM の発症は 40 歳台から 50 歳台が中心で、国内の患者数は 3000 名強と推定され、女性患者が男性の 2 倍以上多いことがわかっている。しかし、感染から発症までなぜそれほど期間を要するのか、なぜわずか 0.3-3% 前後の HTLV-1 キャリアにしか発症しないのかなど、依然不明である。HAM は比較的高齢に多い組みとめられることや、女性に多いことから筋力低下が目立つ世代で症状が顕著である可能性も否定できない。また、HTLV-1 の感染はその多くが母児感染と考えられてきたが、近年水平感染による感染の関与が問題視されつつある。母児感染と、輸血感染や性行為感染などの水平感染では非感染者の免疫学的寛容に差があると考えられ、性行為感染による水平感染は、女性における HAM 発症者をより増やしたり、あるいは強い免疫応答による高い疾患活動性の HAM を発症させる可能性もある。しかしながら母児感染と水平感染、年齢や性別で HAM の発症頻度や臨床症状に差があるのかわかっていない。そこで、本研究で我々は連続入院 HAM 患者 124 名の臨床データを解析し、男女別に HAM 患者の臨床データを比較することで女性 HAM 患者の疫学的、臨床的特徴を明らかにし、水平感染が HAM 発症に関与する可能性や臨床経過へ与える影響を検討する試みを行った。

結果、女性患者(93人)は男性患者(31人)のちょうど3倍存在した。しかし女性の発症年齢は男性のそれと比べて高くなく、むしろすこし若い傾向が明らかとなった。年代別に見た発症年齢 傾向でもそのピークは男性と比べてむしろ少し若い傾向が明らかとなった。また、臨床症状では男女で左右差はなく、OMDS による重症度でも女性と男性では有意な差はなかった。進行経過の評価として発症から車椅子までの期間を比較したがこれも差は認められなかった。経過中、2年間に3段階以上進行した症例を急速進行例としてその割合を比較したが、男女間で有意な差はなく、むしろ男性のほうが多い傾向が認められた。急速進行例は高齢者に多いという報告もあるため、年齢別に急速進行例の割合を比較したところ、男女とも発症年齢とともに急速進行例の割合が増加することが明らかになった。しかし、急速進行例は、女性よりも男性のほうが高齢者に偏っている傾向が認められた。

これらの結果からは女性発症者と男性発症者の発症年齢、病気の経過（急速進行・緩徐進行）、いずれにも男女の差は見られず、水平感染が HAM 発症に関係していることを示唆する結果は得られなかった。しかし母児感染キャリアに比べて水平感染キャリアは圧倒的に少ないと考えられ、水平感染と HAM 発症の関連については今後の更なる検討が必要である。

分担研究課題： HAM 診療マニュアル第 2 版の改訂について

研究分担者：久保田龍二・鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター/准教授
中川正法・京都府立大学大学院・医学研究科/教授

A. 研究目的

厚生労働省の研究班により HAM 診療マニュアル初版を 2013 年に発行してほぼ 3 年を経ようとしており、この間 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、HAM の発見当初あまり強調されなかった、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、的確でわかりやすいものが必要と考えられた。また、特定疾患個人調査調査票における診断基準との整合性を図る必要があった。これらの点を考慮して、全国の HAM 専門家で策定委員会を組織し、HAM 診療マニュアル第 2 版の作成を行った。

B. 研究方法

全国の HAM 研究者や診療の専門家によって HAM 診療マニュアル第 2 版策定委員会を組織した。以下はそのメンバーである。

出雲周二（鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター教授）、久保田龍二（鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター准教授）、児玉大介（鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター特任研究員）、齊藤峰輝（川崎医科大学微生物学教授）、高嶋 博（鹿児島大学神経内科・老年病学教授）、竹之内徳博（関西医科大学微生物学准教授）、中川正法（京都府立医科大学附属北部医療センター病院長）、中村龍文（長崎国際大学人間社会学部社会福祉学科教授）、法化図陽一（大分県立病院神経内科部長）、松浦英治（鹿児島大学神経内科・老年病学講師）、松尾朋博（長崎大学病院泌尿器科・腎移植外科助教）、松崎敏男（大勝病院神経内科部長）、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）（敬称略）。

HAM 診療マニュアル初版を底本として、まず問題点を抽出し、次に各項目についてメーリングリストで討議をおこなった。最終的にマニュアル全体の調整を行った。

C. 研究結果

1. HAM の診断基準について

HAM の診断基準は、現在までに WHO、1987 年厚生省、Belem、特定疾患個人調査票のもの 4 つがあり、それぞれ一長一短である。HAM 診療マニュアル初版では、日本国内で広く普及していた 1987 年の厚生省の診断基準を用いていたが、主に以下の 2 点を検討した。

（ア）主要項目に「緩徐進行性でかつ対称性の錐体路障害所見が前景に立つ脊髄症」とあるが、近年の研究で、数週間から数ヶ月で急速に進行する症例が 2 割ほど存在することが明らかになってきており、この定義では急速に進行する HAM の患者を診断する

ことができない。それゆえ、急速に進行する例があることを記載する必要がでてきた。これに対し、参考事項の「通常、緩徐進行性の経過をとる」を、「通常、緩徐進行性の経過をとるが、数週間から数ヶ月で急速に進行する例がある」に変更した。

(イ) 特定疾患個人調査票の診断基準では、「膀胱直腸障害を伴う両下肢の痙性麻痺」が主要項目となっており、膀胱直腸障害を伴わない HAM 患者は HAM と診断できない。膀胱直腸障害は最終的には HAM 患者の約 93%に認められるが、初発時は膀胱直腸症状を認めない HAM 患者も数割存在するため、初期の HAM 患者を診断することができない。それゆえ、膀胱直腸障害を必須項目から削除する必要ができた。これに対し、主要項目 1 の「膀胱直腸障害を伴う両下肢の痙性麻痺」から膀胱直腸障害を削除し、「両下肢の痙性麻痺」とした。これに合わせ、参考事項の「膀胱直腸障害が初発症状のこともある」を「膀胱直腸障害をしばしば伴い、初発症状のこともある」に変更した。

上記の変更を加え、本研究班による HAM の診断基準として記載することとした。また、急速に進行する患者があることを診断基準の参考事項に追加したため、HAM 診療マニュアルの急速進行期の定義を改めて見直し、具体的な検査値を入れるなどして、理解しやすいようにした。同時に、新たな診断基準に準じて HAM の診断アルゴリズムを書き換えた。

また、運動障害度の評価についても議論を行い、現時点では納の運動障害度 (OMDS) が、臨床的に最も汎用性が高いことから、改訂版においても推奨することとした。その他、HAM の臨床経過とバイオマーカーについて新章を追加し、HAM の臨床治験情報や、HAM に関するインターネット情報サイトを追加した。

D. 考察

今回の HAM 診療マニュアル改訂版では、実際の診療に則した HAM 診断基準の改訂を行った。これにより HAM でありながら、診断が先送りされていた患者さんも診断できることになり、より適切な治療が受けられるようになると考えられる。また、本研究班での新 HAM 診断基準は特定疾患個人調査票の診断基準を基にしたものであるが、現行のものと一部合わないところがあるため、今後指定難病の審議会に診断基準の変更申請を提出し、整合性を図っていく予定である。

今回の改訂作業を行う中で、やはり希少性難病疾患であるがゆえの、エビデンスの少なさを実感した。今後も詳細な臨床データの蓄積、できるだけ多くの患者を対象とした治療研究が必要であると思われた。

E. 結論

HAM 診療マニュアル改訂版の作成を全国の HAM の専門家と共同で行った。特に診断基準や診断アルゴリズムの見直しを行った。

分担研究課題：HAM の自然経過ならびに予後不良因子に関する解析

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

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は、進行性の脊髄傷害による重篤な機能障害を呈する疾患で、患者は長期の療養を強いられているのが現状である。そのため HAM の最終的な治療目標は長期予後の改善であり、その目標を達成するためには、HAM の自然経過を解明し、かつ患者の長期予後と関連する予後不良因子やバイオ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である。

そこで本研究では、2012 年度から我々が構築し運営している全国の HAM 患者レジストリ (HAM ネット) に登録されている 383 例の本邦 HAM 患者 (2014 年度までにデータ収集・固定したコホート) のデータを用いて歩行障害の経過に関する結果を抽出した。その結果、HAM の歩行障害の進行速度 (中央値) は、歩行障害発現から片手杖歩行まで 10.4 (±8.1) 年、両手杖歩行まで 14.3 (±8.6) 年、歩行不能まで 18.2 (±10.9) 年であった。また重要なことに、HAM 患者の経過には個人差が大きいことが示された。すなわち、発症後急速に進行し 2 年以内に片手杖歩行レベル以上に悪化する患者 (急速進行例) が全体の 19.7% 存在し、その集団は罹病期間が短いにもかかわらず長期予後は有意に悪く、さらに高齢発症や輸血歴のある患者の多いことが示された。一方、歩行障害発現から 10 年後でも軽症 (杖なしで歩行可能かつ階段昇降に手すり必要なし) な状態を維持した患者 (長期軽症例) は、その後の歩行障害の進行も緩やかであり、長期の予後は良好であることが示された。以上より、HAM は「発症早期の高い疾患活動性」が重要な予後不良因子であり、「高齢発症」と「輸血歴」がその関連因子であることが示された。

このように、HAM はその発症様式から「急速進行例」「緩徐進行例」「長期軽症例」に大まかに分類され、発症早期の経過は長期予後と相関するという特徴を有しており、HAM の診療において早期診断と発症早期の疾患活動性の評価、疾患活動性の高い患者への早期治療介入の重要性などが示唆された。しかしながら HAM の疾患活動性を歩行障害の進行速度のみから判断することは日常診療では容易でないことが多く、HAM 患者の疾患活動性の客観的な評価を実現するためには、疾患活動性判定バイオマーカーの同定と基準値の検討が必要である。そこで本研究では、HAM 患者の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と髄液 CXCL10 が、HAM 発症早期の疾患活動性を反映するバイオマーカーとして有用であるかを検討した。

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、「HAM

未発病 HTLV-1 感染者」群は 2.8 ± 1.4 pmol/mL と、さらに低い値を示した。また髄液 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、「HAM 未発病 HTLV-1 感染者」群はさらに低い 47.0 ± 45.8 pg/mL であった。よって、発症様式の違いは、脊髄の炎症レベルの違いと相関している可能性が示唆された。また、HAM 患者の疾患活動性の異なる 3 群「急速進行例」「緩徐進行例」「長期進行例」間で ROC 解析を行い、感度・特異度を調べ、カットオフ値を設定した。現在の少数例のデータをもとに ROC 解析を実施すると、髄液ネオプテリンにおいては、急速進行例を緩徐進行例と分けるカットオフ値を 30 pmol/mL、長期軽症例を緩徐進行例と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 においては、急速進行例を緩徐進行例を分けるカットオフ値 を 6000 pg/mL、長期軽症例を緩徐進行例と分けるカットオフ値を 1000 pg/mL に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。

このように本研究では、HAM の歩行障害に関する経過の全体像を明らかとし、その経過の特徴から、急速進行例（高疾患活動性）、緩徐進行例（中疾患活動性）、長期軽症例（低疾患活動性）に大きく分類されることを示し、さらに疾患活動性の評価において髄液ネオプテリン濃度、髄液 CXCL10 濃度が有用であり、その基準参考値を設定した。またこれらの結果については、HAM の疾患活動性の評価に基づいた治療内容の検討を普及するために、本研究班で作成した「HAM 診療マニュアル第 2 版」に反映した。今後はさらに詳細な解析を進め、HAM 診療ガイドライン作成に資するより高いレベルのエビデンスを構築していくことが必要と考える。

分担研究課題：

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

研究分担者：藤田 次郎 琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学 教授

1. HTLV-1 と糞線虫感染の疫学的検討

- 対象：1991年1月から2014年12月の24年間で琉球大学医学部附属病院第一内科に入院した患者の中で、普通寒天平板培地法による糞線虫便検査および血清抗 HTLV-1 抗体を測定した 5209 症例を対象とした。

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。糞線虫感染と HTLV-1 感染の関連性の検討は糞線虫陽性者のいない1960年生まれ以降の患者を除いた 4056 例を対象として行った。

また上記 4056 例を対象とし糞線虫感染率に関して、各がん（食道、胃、胆道、肝臓、大腸、肺、膵臓、ATLL 以外のリンパ腫）とそれ以外のがんを持つ患者を比較検討した。さらに HTLV-1 抗体陽性者のいない 1990 年生まれ以降の患者を除いた 5168 例を対象とし同様に HTLV-1 感染率を比較検討した。

糞線虫および HTLV-1 感染率における性差の比較、糞線虫感染と HTLV-1 感染の関連性に関してはカイ二乗検定を用い解析した。性、年齢を考慮した糞線虫感染および HTLV-1 感染と各がんの関連性に関してはロジスティック回帰分析を用い解析した。

- 結果：対象の平均年齢は 56.4 ± 17.9 歳であった。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。

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（図 3）。一方糞線虫感染者は非感染者と比較して HTLV-1 感染率が有意に高い結果となった。糞線虫感染と各がんの関連性は認めなかったが、HTLV-1 感染者において肝臓癌および ATLL 以外のリンパ腫の発生率が有意に高い結果であった。

- 考察：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ことから、今後糞線虫の検索は 1960 年以前の出生者に対して重点的に行っていくことで検査の効率化が行図れると考えられた。HTLV-1 感染者は非感染者と比較して肝臓癌および ATLL 以外のリンパ腫の発生率が有意に高かったことから、HTLV-1 感染者は ATLL のみではなく他のがんに関しても注意する必要があると考えられた。