

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の特徴、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

抗体測定： Chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA 法・富士レピオ) 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・富士レピオ) 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。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 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。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。