

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 ねっと) 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。