

## HTLV-1陽性難治性リウマチ性疾患の診療指針作成のためのCQの検討

研究分担者 氏名 : 岡山昭彦  
所属機関 : 宮崎大学医学部 内科学講座 免疫感染病態学分野  
職名 : 教授

研究協力者 氏名 : 梅北邦彦  
所属機関 : 宮崎大学医学部 内科学講座 免疫感染病態学分野  
役職 : 助教

### 研究要旨

HTLV-1 陽性膠原病および関節リウマチ、ぶどう膜炎等の難治性慢性炎症疾患の診療ガイドライン作成のエビデンスを得ることを目的として、平成 28 年度 AMED 委託事業（難治性疾患実用化研究事業）「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」研究班において得られた研究成果をもって重要エビデンスを評価し、ガイドラインにおける CQ 作成を試みた。その結果、膠原病・関節リウマチを中心とする難治性疾患において一定頻度の HTLV-1 感染者が存在し、ATL、HAM、HTLV-1 ブドウ膜炎が発症していることが改めて明らかとなった。また治療中に発症した ATL において治療中止が ATL の寛解を導いた症例の存在が示され、重要な情報と思われた。さらに関節リウマチ治療薬剤によっては HTLV-1 陽性例で効果の弱い傾向がみられ、診療の留意点とすべきか重要な疑問であった。HTLV-1 陽性膠原病・関節リウマチやぶどう膜炎ではサイトカインやエクソソームを介する異常があることが *in vitro* の研究からも推測され、臨床的観察の基礎的根拠となるデータと思われた。以上の結果は HTLV-1 陽性難治性疾患の診療を行ううえにおいて重要な所見と考えられ、「難治性炎症性疾患診療開始時には ATL のルールアウトを行う必要があるか」といった疑問がガイドラインとして勧奨を行う CQ となるか否か、今後エビデンスの質の評価を行う予定である。また現状では全体としてエビデンスが十分とは言えず、これを補うための研究を継続する必要がある。

### A. 研究目的

膠原病および関節リウマチ、ぶどう膜炎等の難治性慢性炎症疾患と HTLV-1 感染の相互作用や治療の影響を明らかにし、ガイドライン作成のエビデンスを得ることを目的とする。

平成 28 年度 AMED 委託事業（難治性疾患実用化研究事業）「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」研究班において得られた研究成果をもって重要エビデンスを評価し、ガイドラインにおける CQ 作成を試みた。

### （倫理面への配慮）

### B. 研究方法

エビデンスの基礎となる AMED 研究につ

いては「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り行い、研究プロトコルは倫理委員会の承認をえた。

### C. 研究結果

HTLV-1 陽性関節リウマチ患者の臨床的解析では HTLV-1 陽性患者では TNF 阻害剤による活動性抑制効果が陰性リウマチ患者に比して弱いことが示された。ATL や HAM の発症頻度については、代替マーカーである HTLV-1 プロウイルス量や感染細胞クロナリティが治療により変化しないこと、HTLV-1 陽性患者の年齢は高いことが示され、フォロー中の高ウイルス量患者 1 名において ATL 患者の発生がみられたことを見いだした。また、ATL、HAM 発症例を中心とした専門医診療に関する全国調査研究全国リウマチ研修病院における調査では、HTLV-1 陽性リウマチ患者の診療経験について調査し、実際に ATL、HAM、HTLV-1 ブドウ膜炎が発症していることが報告された。しかし、疫学的には HTLV-1 キャリアと HTLV-1 陽性関節リウマチ患者のウイルスマーカーには差はなく、全国 ATL 実態調査研究班で集積された ATL 患者の調査においても、疾患の合併およびその治療薬が HTLV-1 キャリアからの ATL 発症に促進的に働いているという明確なエビデンスは認められなかった。

基礎研究として、HTLV-1 感染細胞株と関節リウマチ滑膜細胞を共培養実験では真の感染は成立せず、HTLV-1 感染細胞株由来エクソゾームによりリウマチ滑膜細胞の炎症増強が誘導された。さらに HTLV-1 陽性リウマチ患者感染リンパ球においてもリウマチ滑膜細胞との共培養により炎症が惹起された。HAM 患者においてリウマチ発症率が高いことが示され、HAM をふくめた HTLV-1 陽性慢性炎症疾患群が共通の病態をもっている可能性が示唆された。HTLV-1 の眼病変においても炎症性サイトカインが重要な役

割を果たしていることが明らかになった。また治療に関連して、生物学的製剤は HTLV-1 感染細胞株に直接影響を及ぼさないことが示された。

### D. 考案

以上の結果より、膠原病・関節リウマチを中心とする難治性疾患において一定頻度の HTLV-1 感染者が存在し、ATL、HAM、HTLV-1 ブドウ膜炎が発症していることが改めて明らかとなった。また治療中に発症した ATL において治療中止が ATL の寛解を導いたと思われる症例の存在が明らかになり、MTX 関連リンパ増殖性疾患との類似性があり、重要な情報と思われた。治療においても薬剤によっては HTLV-1 陽性例で効果の弱い傾向がみられ、薬剤選択時の留意点となるかどうか重要な疑問である。また HTLV-1 陽性膠原病・関節リウマチやぶどう膜炎ではサイトカインやエクソゾームを介する異常があることが *in vitro* の研究からも示され、臨床的観察の基礎的根拠となるデータと思われた。リウマチ診療においては既にガイドラインで生物製剤などを使用する場合には悪性腫瘍の否定が必要であり、ATL もその一つと考えられる。HTLV-1 陽性者が多数存在する本邦においてこのような薬剤を使用する場合、「難治性炎症性疾患診療開始時には ATL のルールアウトを行う必要があるか、HTLV-1 感染を否定すべきか」といった疑問がガイドラインとして勧奨を行う CQ となりうるか否か、エビデンスの評価と十分な議論が必要である。

### E. 結論

以上の結果は HTLV-1 陽性難治性疾患の診療を行ううえにおいて重要な観察結果であると考えられた。「難治性炎症性疾患診療開始時には ATL のルールアウトを行う必要があるか、HTLV-1 感染を否定すべきか」とい

った疑問がガイドラインとして勧奨を行いうる CQ となりうるか否か、今後エビデンスの質を評価する。また不足しているエビデンスについてはこれを補う研究を継続する必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Umeki K, Umekita K, Hashikura Y, Yamamoto I, Kubo K, Nagatomo Y, Okayama A. Evaluation of Line Immunoassay to Detect HTLV-1 Infection in an Endemic Area, Southwestern Japan; Comparison with Polymerase Chain Reaction and Western Blot. *Clin Lab*. 2017 Feb 1;63(2):227-233. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160501.
2. Hashikura Y, Umeki K, Umekita K, Nomura H, Yamada A, Yamamoto I, Hasegawa H, Yanagihara K, Okayama A. Infection of defective human T-lymphotropic virus type 1. *Hum Cell*. 2017 Apr;30(2):117-123. doi: 10.1007/s13577-016-0156-4. Epub 2017 Jan 9.
3. Hashikura Y, Umeki K, Umekita K, Nomura H, Yamamoto I, Hasegawa H, Yanagihara K, Okayama A. The diversity of the structure and genomic integration sites of HTLV-1 provirus in MT-2 cell lines. *Hum Cell*. 2016 Jul;29(3):122-9. doi: 10.1007/s13577-016-0136-8. Epub 2016 Mar 3.
4. 岡山昭彦, 梅北邦彦. HTLV-1 感染と関節リウマチ. *臨床免疫・アレルギー科*. 2016; 66(5): 428-433.
5. Fukui S, Nakamura H, Takahashi Y, Iwamoto N, Hasegawa H, Yanagihara K, Nakamura T, Okayama A, Kawakami A. Tumor necrosis factor alpha inhibitors

have no effect on a human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I)-infected cell line from patients with HTLV-I-associated myelopathy. *BMC Immunol*. 2017, 18:7. doi: 10.1186/s12865-017-0191-2.

### 2. 学会発表

1. 鈴木貴久, 梅北邦彦, 福井翔一, 岩本直樹, 中村英樹, 岡田覚丈, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 塚田敏昭, 坪井雅彦, 松岡直樹, 中島宗敏, 植木幸孝, 江口勝美, 日高利彦, 岡山昭彦, 川上純. 抗 HTLV-1 抗体の有無が関節リウマチに対する抗 TNF 療法への反応性に与える影響についての検討: 多施設共同研究. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 関節リウマチの治療: 感染症. W55-1. 2016. (4月21-23日), 神奈川県横浜市, パシフィコ横浜)
2. 岡山昭彦, 梅北邦彦, 川上純. HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診察の留意点. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 臨床に役立つ感染症とリウマチ性疾患の関連. S9-2. 2016. (4月21-23日), 神奈川県横浜市, パシフィコ横浜)
3. 梅北邦彦, 宮内俊一, 野村創, 梅木一美, 橋倉悠輝, 久保和義, 松田基弘, 河野彩子, 岩尾浩昭, 小村真央, 高城一郎, 長友安弘, 岡山昭彦. HTLV-1 感染細胞による関節リウマチ滑膜細胞の活性化機構. 第 3 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2016. (8月26-28日発表), 鹿児島県鹿児島市, 鹿児島県市町村自治会館)
4. Umekita K, Hashikura Y, Umeki K, Yamamoto I, Nomura H, Okayama A. Exosome Derived From HTLV-1 Infected Cell Acts As Inflammatory Mediator to Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblast. 第 18 回国際ヒトレトロウイルス HTLV 会議. 2017. (3月7-10日), 東京都千代田区, ホテルグランドアーク半蔵門)

5. Fukui S, Nakamura H, Takahashi Y, Iwamoto N, Hasegawa H, Yanagihara K, Nakamura T, Okayama A, Kawakami A. Biologics Have No Effects to Human T-Lymphotropic Virus type-1 (HTLV-1)-Infected Cell Line from a Patient with HTLV-1-Associated Myelopathy. 第 18 回国際ヒトレトロウイルス HTLV 会議. 2017. (3 月 7-10 日), 東京都千代田区, ホテルグランドアーク半蔵門)
6. 梅北邦彦, 日高利彦, 宮内俊一, 橋場弥生, 久保和義, 松田基弘, 河野彩子, 小村真央, 岩尾浩昭, 高城一郎, 西英子, 甲斐泰文 長友安弘, 岡山昭彦. HTLV-1 陽性関節リウマチ患者の臨床的検討. 第 53 回九州リウマチ学会. 2017. (3 月 11-12 日), 大分県別府

- 市, 別府ビーコンプラザ)
7. 橋場弥生, 西英子, 甲斐泰文, 黒田宏, 梅北邦彦, 日高利彦, 岡山昭彦. 関節リウマチに対するインフリキシマブ治療中に発症したくすぶり型 ATL の 1 例. 第 53 回九州リウマチ学会. 2017. (3 月 11-12 日), 大分県別府市, 別府ビーコンプラザ)

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)  
なし