

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
平成 28 年度分担研究報告書

## HAM 患者を対象とした治療の臨床試験に関して

研究分担者 氏名 : 井上永介  
所属機関 : 国立成育医療研究センター・生物統計室  
職名 : 室長

### 研究要旨

HAM という疾患の希少性から、臨床試験・臨床研究の結果として出版された論文は少ないことが予想される。システマティックレビューにおける論文数は少ないであろう。そこで、限られた情報源からどのような点に気を付けてレビューをすべきか、最も知られているインターフェロン治療試験をもとに考察した。インターフェロン試験では納の運動機能障害度が利用されており、その解析方法は、出版当時としては、適切なものであった。現在は様々な統計手法が利用できるようになってきているため、時代の変遷とともに使われる手法にも変化があることが予想される。また、よく利用される評価項目も変化するだろう。したがって、HAM に対する治療のシステマティックレビュー時は、想定される研究数が少ないものの、副次評価項目や解析方法を含めた網羅的な情報収集が必要であると考えられた。

### A. 研究目的

当研究班において、本分担研究者はシステマティックレビューを担当する予定である。HAM という疾患の希少性を考えると、HAM に対する治療の臨床研究は非常に限られていると考えられる。実際、本邦ではインターフェロンの試験が実施されたのみであり、他の試験は現在実施中とされている。インターフェロン治療の臨床試験（Izumo et al., Neurology, 1996）は、用量別にランダム化され、二重盲検で評価をされた試験であり、その用量は 0.3、1、3MU である。それぞれ 15、17、16 名が解析対象であった。有効性の主要評価項目は、明確に記載はないものの、納の運動障害度（OMDS）と読み取ることができた。ただし、OMDS は順序カテゴリ変数であるから、どのように解析をすればよいかは考慮すべき事項である。この事項は有効性を評価する上で吟味すべき重要な項目でもある。

そこで、インターフェロン治療の臨床試験を考

察し、次年度に行われるシステマティックレビューで可能な限り多くの情報を引き出せるよう、前段階の研究を実施することとした。ただし、この試験は比較的早期の探索的研究の部類に入るため、解釈には注意を要する。

### B. 研究方法

インターフェロン治療の臨床試験で行われた有効性の評価項目とその評価方法を吟味する。また、その結果をもとに、今後実施する HAM 治療のシステマティックレビュー時に注意すべき事項を抽出する。

#### （倫理面への配慮）

本研究には、倫理的考慮を必要とする内容は含まれていないものの、必要に応じて十分な配慮をして研究を実施する。

### C. 研究結果

インターフェロン試験では、OMDS の変化量を主として評価していた。順序カテゴリーの変化量であるから、変化量を算出しても離散値となる。たとえば、改善あり・不変・悪化それぞれの割合を算出することとなり、その情報量は少ない。また、OMDS の定義からわかるように、治療を行うことで水準が2 変化することはあまり期待できそうにない。だが、17 名の 1MU グループに 1 名の 2 水準改善があり、大きな治療効果であったものと考えられる。解析にはノンパラメトリック検定が用いられており、2 水準改善を単なる改善とは扱っておらず、少ない情報量をできるかぎり利用した解析であった。

その他の評価項目としては、排尿障害の程度と外部委員の主観的評価、および臨床検査値が評価されていた。10 メートル歩行時間など、歩行テストは含まれていなかった。

#### D. 考案

インターフェロン試験は、日本で行われた HAM 治療に対する研究で、かつ公表されている唯一の論文である。その中で、評価項目については治療感度が低いと思われる OMDS が主たる評価項目として利用されていた。本スコアは離散値であるため、有用な解析方法が乏しい。ところが、近年、ベースライン値で条件付けたノンパラメトリック解析手法が提案されたため、この論文が出版された当時よりは有用な解析方法があるのが現状である。時代の変遷にともない、適切な解析手法は変化していく。よって、システムティックレビュー時は、単に評価項目の効果量だけではなく、どのような手法で解析を行ったかも知る必要がある。当然ながら効果量もその推定方法に応じて変化するため、解析手法まで吟味することが重要である。

現在、HAM に対する臨床試験の評価項目に様々なものが提唱されており、どれが適切か研究さ

れている状況である。評価項目すべてを網羅した研究は存在しないと考えられるため、様々な研究で得られたデータをもとに各評価項目間の相関評価を継続しつつ、システムティックレビュー時に評価項目のことまで考慮した情報収集が重要である。具体的には、主要評価だけでなく、副次評価項目や探索的評価項目も綿密に情報収集する必要があると思われる。ただし、あくまで副次的な評価であることに注意する必要がある。

#### E. 結論

HAM に対する治療のシステムティックレビュー時は、想定される研究数が少ないものの、副次評価項目や解析方法を含めた網羅的な情報収集が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Coler-Reilly ALG, Sato T, Matsuzaki T, Nakagawa M, Niino M, Nagai M, Nakamura T, Takenouchi N, Araya N, Yagishita N, Inoue E, Yamano Y. Effectiveness of Daily Prednisolone to Slow Progression of HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Multi-Center Retrospective Cohort Study. *Neurotherapeutics*, in Press.

Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Suzuki H, Sato T, Araya N, Inoue E, Takata A, Yamano Y. Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net). *Orphanet J Rare Dis*, 2016, 11(1):69.

##### 2. 学会発表

Effectiveness of Low-Dose Oral Prednisolone to Treat and Slow

Progression of HAM/TSP: A Nationwide Prospective Cohort Study. ポスター, Sato T, Inoue E, Yagishita N, Araya N, Takata A, Yamano Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

Progression Patterns of Osame's Motor Disability Score for HAM/TSP Patients. ポスター, Inoue E, Coler-Reilly A, Araya N, Yagishita N, Sato T, Takata A, Yamano Y. 18th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

Biomarkers for Predicting Treatment Response in Patients with HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP). ポスター, Tamaki K, Sato T, Coler-Reilly A, Inoue E, Tsugawa J, Yamano Y, Tsuboi Y. 18th International Conference on

Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 7-10 March 2017, 国内.

HAM 発症から診断までの期間における納の運動障害重症度の経時推移の解析, 口頭, 井上永介, Ariella Coler-Reilly, 新谷奈津美, 八木下尚子, 佐藤知雄, 高田礼子, 山野嘉久. 第3回日本HTLV-1学会学術集会, 2016年8月26日~28日, 国内.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特になし。予定なし。

2. 実用新案登録

特になし。予定なし。

3. その他

特になし。予定なし。