厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業

# HAM及びHTLV-1関連希少難治性炎症性疾患の実態調査に基づく診療指針作成と診療基盤の構築をめざした政策研究

平成２６年度　総括･分担研究報告書

研究代表者　出雲　　周二

平成２７（２０１５）年　3月

目　次

# Ⅰ.総　括　研　究　報　告　書

**厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）**
**総括研究報告書**

# HAM 及び HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患の実態調査に基づく診療指針作成と診療基盤の構築をめざした政策研究

**研究代表者　出雲　周二**

**鹿児島大学大学院医歯学総合研究科付属**
**難治ウイルス病態制御研究センター　教授**

**研究要旨：**

HTLV-1 は HAM やぶどう膜炎の外、様々な難治性炎症性疾患との関連が示唆されているが、その実態と発症病態は不明である。本研究では、これらの難治性炎症性疾患を「HTLV-1 感染が引き起こす難治性炎症」として包括的に捕らえ、①HAM の長期予後に関する後方視調査と治療の検証、②非 HAM HTLV-1 関連希少炎症性疾患の後方視的、横断的検索、③HTLV-1 陽性難病患者の診療実態調査, を行い、各疾患に共通の問題点とその対策を検討し、「診断･診療指針」作成など、HTLV-1 感染症の総合対策をすすめる基盤を整備することを目的としている。初年度の成果･進捗状況として、HAM については、診断基準となる髄液抗 HTLV-1 抗体価測定法の妥当性を検討し、従来の PA 法と現在一般に採用されている CLIA 法、CLEIA 法が強い相関を有しており、診断基準、重症度基準として採用可能であることを明らかにした。また、HAM 患者データベースを用いて長期予後を解析し、複数の合併症の有無が重症度と関連していること、HAM に家族集積性があり、臨床的特徴を有していることを明らかにした。また、「HAM ねっと」調査により発症早期の高い疾患活動性が予後不良因子となること、HAM 患者の過活動膀胱に対して経口プロスルチアミン内服療法は有効であることを明らかにした。これらの成果を取り込んだ HAM の重症度分類の作成と診療マニュアルの改訂をすすめる。

非 HAM HTLV-1 関連希少炎症性疾患についても患者情報の解析が進行中である。鹿児島大学、東京医科歯科大学で HTLV-1 陽性のぶどう膜炎例の選定、調査が進められ、HTLV-1 陽性のぶどう膜炎の臨床的特徴が示された。長崎大学ではシェーグレン症候群、関節炎における抗 HTLV-1 抗体陽性患者の特徴と予後を後方視的に解析中である。琉球大学で糞線虫と HTLV-1 の重複感染 80 例を解析し、HTLV-1 陽性者は移植、免疫抑制療法、抗癌化学療法により播種性糞線虫感染症、または糞線虫過剰感染症候群を呈し易いことを明らかにした。HTLV-1 陽性の難病患者の診療実態調査として、宮崎大学で慢性関節ﾘｳﾏﾁ患者の解析が進行中で、HTLV-1 陽性患者で抗 TNF 製剤の効果が陰性患者に比して弱い傾向が示された。また、抗ﾘｳﾏﾁ薬、生物製剤治療と ATL 発症ﾘｽｸとの関連を検討している。鹿児島大学で多発性筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎の臨床情報をデータベース化し、HTLV-1 陽性者における臨床症状や筋病理所見の特徴を検討している。得られたエビデンスをもとに、各疾患の診療ガイドライン、手引き、Q & A の策定をすすめる。

**分担研究者**

**宮崎大学医学部　教授　岡山昭彦**
**長崎国際大学人間社会学部　教授　中村龍文**
**鹿児島大学大学院医歯学総合研究科　教授　髙嶋博**
**京都府立大学大学院・医学研究科　教授　中川正法**
**鹿児島大学大学院医歯学総合研究科　准教授　久保田龍二**
**聖マリアンナ医科大学　難病治療研究センター　准教授　山野嘉久**
**琉球大学大学院　教授　藤田次郎**
**長崎大学大学院医歯薬学総合研究科　教授　川上純**
**東京医科歯科大学医学部付属病院　講師　鴨居功樹**
**鹿児島大学大学院医歯学総合研究科　准教授　中尾久美子**

**鹿児島大学大学院医歯学総合研究科**

**講師　松浦英治**

## A. 研究目的

HTLV-1 は成人 T 細胞白血病（ATL）の原因ウイルスとして発見された最初のヒトレトロウイルスで、我が国の感染者は 100 万人以上にのぼり、近年、大都市圏への拡散傾向が明らかとなった。研究代表者の出雲は HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の発見、疾患概念の確立に直接関与し、その発症病態の解明と治療法の開発をすすめてきた。さらに輸血後発症 HAM の存在を指摘し、抗体検査による輸血後 HAM の根絶に寄与した。また、H22-24 年度の厚労科研代表研究者として、HAM の全国疫学調査を実施し、全国の HAM 患者数を 3,000 人余りと推定、毎年実数で 30 人前後が新規発症し、減少傾向は見られず、大都市圏での増加と高齢発症者の増加を明らかにした。また、「HAM 診療マニュアル」を作成し配布・公開した。HAM は緩徐進行性で長期の療養を強いる疾患で、その経過の中で様々な合併症や予期せぬ増悪により不幸な転機をとる例が経験されている。しかし、患者の自然経過、長期予後は不明のままであり、患者の長期予後の改善のためには、HAM に固有の合併症や予後不良因子とその臨床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となっている。

HTLV-1 は ATL や HAM の他に、ぶどう膜炎、気管支肺胞炎、シェーグレン症候群、多発性筋炎、多発性関節炎、慢性甲状腺炎、皮膚炎など、様々な難治性炎症性疾患との関連が示唆されている。出雲らは多発性筋炎（Matsuura E, et al. JNEN, 2008, Abdullah HM, et al. Clin Exp Neuroimmunol 2011）、気管支肺胞炎（Kawabata T, et al. J Med Virol 2012）についての病態の特徴を明らかにし、研究分担者の岡山は H23-24, 25 年度の厚労科研費代表研究者として、これらの疾患の調査と病態研究を推進している。しかし感染者のごく一部にのみ発症する希少性や地域偏在性、疾患の多様性のために集約的な研究が困難で、その実態と発症病態の解明が待たれている。

本研究では HAM をはじめとする HTLV-1 関連炎症性疾患を「HTLV-1 感染症」として包括的に捕らえ、自験例の再調査を通して各疾患に共通の問題点とその対策を検討し、診療指針作成など、HTLV-1 感染症総合的対策に資する診療基盤を整備する。

## B. 研究方法

本研究では HTLV-1 高浸淫地域医療機関で、長期間の診療・研究実績を有する研究者による研究体制を構築し、それぞれの研究機関で蓄積されている患者診療情報データベースを用いて、以下の研究を推進した。

①HAM の長期予後に関する後方視調査と治療の検証

②非 HAM　HTLV-1 関連希少炎症性疾患の後方視的、横断的検索

③HTLV-1 陽性難病患者の診療実態調査

各疾患の問題点とその対策を検討

(倫理面への配慮)

本研究はすでにインフォームドコンセントが得られている患者を対象とし、各施設の臨床研究・疫学研究倫理委員会の承認を得ている。「疫学研究に関する倫理指針」に従って説明と同意取得をおこない実施される。

## C. 研究結果

### (1) HAM の長期予後に関する後方視調査と治療の検証：

HAM の診断基準として血清、髄液での抗 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使用されるようになってきた。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。出雲らは従来の 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ことを明らかにした。この結果を踏まえ、血清･髄液抗体陽性/陰性の判定と鑑別診断、診断論理との関係を考察し、HAM 診断のアルゴリズム構築を試みた。

HAM が見いだされた 1986 年より、鹿児島大学神経内科･老年病学では HAM 患者個人臨床経過票をもとに鹿児島大学 HAM 患者登録データベースを作成し、2014 年まで継続してデータ入力を続けてきた。出雲、中川らはこの HAM 患者登録データベースより HAM の合併症を抽出し、10 年前の合併症と比較することにより、その推移を検討した。主な合併症として肺病変，関節症，筋炎がみられ、脳梗塞も多く見られた。その他、末梢神経障害、シェーグレン症候群、関節リウマチ、脊柱靭帯骨化症も高頻度であった。他の HTLV-1 関連疾患として、ぶどう膜炎が 2.9%、成人 T 細胞白血病(ATL)は 3.2%であった。2005 年以来 10 年間で ATL は 11 例見られ、年間 1 人が HAM に合併して ATL を発症したことになる。C 型肝炎の合併が 3.1%あり、HTLV-1 キャリア外来受診のキャリア中の C 型肝炎は 0.26%で、HAM で有意に C 型肝炎を合併していた。これらの結果を踏まえ、合併症の検査までの HAM 診療に関するアルゴリズムを提示した。 また、HAM に家族集積性があること、また、その臨床的特徴を明らかにし、英文論文として発表した。(Nozuma S, et al., PLoS One 2014)

HAM 発症のピークは 40 歳台から 50 歳台と報告されている。HTLV-1 感染はその多くが母児感染であると考えられているが、感染から発症までなぜそれほどの期間を要するのか、なぜ HTLV-1 キャリアのわずか 0.3%しか発症しないのか依然不明である。また、母児感染と水平感染では 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。高嶋らは HAM の疾患活動性と発症年齢の関係について、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、女性 HAM 患者の特徴を明らかにすることで、水平感染による HAM 患者の存在、重篤な臨床経過の存在を検討する試みを行った。結果、女性患者の発症年齢は男性と比べて高くないことが明らかとなった。また、女性の HAM が重篤であるという傾向も臨床経過を比較する限りでは男性と差が無かった。また、HAM に家族集積性があり、臨床的特徴を有していることを明らかにした。

HAM の最終的な治療目標は長期予後の改善であり、その目標を念頭に診療指針を確立していくためには、長期予後と関連する予後不良因子、バイオマーカー、治療内容、合併症などを明らかにし、それらを考慮した指針の作成が必要である。山野らは、長期予後と関連する予後不良因子を同定するために、「HAM ねっと」に登録された全国の HAM 患者（297 名）についての前向き追跡調査結果から、予後関連データについて抽出した。その結果、HAM において「発症早期の高い疾患活動性が重要な予後不良因子である」ことが示された。これは、HAM の診療において、早期診断、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を示唆しており、今後、HAM 患者の長期予後を改善していくためには、疾患活動性判定バイオマーカーの確立に関する研究の推進や、早期診断･早期治療の実現に向けた啓蒙や診療体制の充実が重要である。

HAM 患者では運動障害のみならず、排尿障害をも併発する。一般的に頻尿や尿意切迫感に代表される過活動膀胱症状が強く出現し、その重症度は患者の Quality of Life に多大なる影響を及ぼす。中村らは以前より、経口プロスルチアミン内服療法が HAM による運動障害のみならず排尿障害においても有効である可能性を報告してき

た。今回、以前に経口プロスルチアミン内服療法の効果を検討した 24 例のデータをもとに、過活動膀胱に合致した HAM 患者 16 例を抽出し、過活動膀胱症状質問票(OABSS)による自覚症状、尿流動態検査による他覚症状、および最近過活動膀胱で注目されている、尿中バイオマーカー(Nerve Growth Factor, Adenosine triphosphate)を治療前後で比較検討した。その結果、治療により OABSS の改善を認め、また、尿流動態検査上、最大膀胱容量の改善、排尿筋圧の上昇をみた。さらに、尿中バイオマーカーの低下を認めた。以上より、HAM 患者に併発した過活動膀胱に対して経口プロスルチアミン内服療法は有効であることが確認され、また、これらの項目が HAM 患者の排尿障害重症度の判定、治療効果の判断に有効であることが示された。

HAM では HTLV-1 プロウイルス量、すなわち感染細胞数が高く、発症や疾患活動性と関連していることが示されており、バイオマーカーとして重要であるが、流血中の感染細胞はウイルス蛋白をほとんど産生しないため感染細胞の同定は困難である。生体内 HTLV-1 感染細胞特異的分子が同定されれば、臨床的に症状の把握や治療効果判定のマーカーとして有用であると考えられる。久保田は末梢血リンパ球を短時間培養後、表面に発現したウイルスの Env 蛋白を検出することで生きた感染細胞を同定する方法を確立し、この方法を用いて感染細胞特異的表面分子を同定する簡便な手法の確立を目的とし研究を推進した。HAM 患者および HTLV-1 非感染者の末梢血リンパ球を短時間培養後、抗 Env 抗体を用いて感染細胞を同定し、感染 CD4+ Env+細胞を分取し RNA を抽出後、マイクロアレイ解析を行った。確認試験を行い、生体内 HTLV-1 感染細胞に比較的特異的な表面分子である IL2RA、CCR4、CADM1 が見いだされたが、これらは過去に報告された分子で、これらの分子は非感染細胞にも低頻度であったが発現を認め、これらが必ずしも疾患活動性や予後、重症度を反映するマーカーとはならないことが示唆された。今後、生体内 HTLV-1 感染細胞により特異度の高い表面分子の同定が必要と考えられた。

**(2) 非 HAM HTLV-1 関連希少炎症性疾患の後方視的、横断的検索：**

1) ぶどう膜炎

HTLV-1 関連ぶどう膜炎(HAU)は HTLV-1 感染に関連して発症する眼内炎症性疾患である。HAU には甲状腺機能亢進症が合併することが多く、偶然の合併ではなく、何らかの関連性をもった併発であることが示唆されている。現在のところ、原因を特定できないぶどう膜炎のうち血清抗 HTLV-1 抗体が陽性のものを HAU と診断しており、除外診断を前提としているために他の原因によるぶどう膜炎が含まれる可能性がある。鹿児島大学の中尾は、HAU に特徴的な臨床所見を見いだし、より適切な HAU の診断基準の作成に役立たせることを目的として、血清抗 HTLV-1 抗体陽性で原因を特定できないぶどう膜炎の臨床像について解析した。その結果、血清抗 HTLV-1 抗体陽性原因不明ぶどう膜炎の臨床像として、(1)中年の女性に多い (2)片眼性が多い (3)毛様充血は少ない (4)前眼部の炎症所見として顆粒状や豚脂様角膜後面沈着物や虹彩結節を伴うことが多く、虹彩後癒着は少ない (5) みじん状および顆粒状を呈する硝子体混濁を伴うことが多い (6)網膜血管および網膜表面に白色顆粒の付着がみられることがあるが、網膜脈絡膜の滲出病変は少ない、という臨床所見が把握された。さらに、混在する他の原因によるぶどう膜炎の影響をできるだけ除外するため、より HAU である可能性が高いと推測される HAM を合併している症例や甲状腺機能亢進症を併発している症例と、これらを合併していない症例に分けて臨床像を検討した。3群の比較により、HAM 合併例ではぶどう膜炎の発症年齢が他の群に比べて有意に低いことが明らかになった。甲状腺機能亢進症合併例では女性の発症が有意に多いこと、顆粒状～豚脂様角膜後面沈着物や顆粒状硝子体混濁が多いこと、血管や網膜への顆粒付着

が多いこと、再発が多いことが明らかになった。顆粒状硝子体混濁や、血管や網膜への顆粒付着は他の原因によるぶどう膜炎ではあまりみられない所見であり、HAU に特徴的な眼所見である可能性が高いと考えられた。

鴨居は HTLV-1 眼関連疾患である HTLV-1 ぶどう膜炎における診療指針の作成のために、大都市圏に位置する東京医科歯科大学眼科23例、高浸淫地区に位置する宮崎県宮田眼科病院89例の HTLV-1 ぶどう膜炎患者の診療録を後方視的に調査した。HTLV-1 ぶどう膜炎は女性に発症することが多く、両眼性が約半数で、眼内の炎症部位は硝子体混濁が8割以上にみられ、非常に特徴的な所見であることが明らかになった。また、1994 年の報告と比較して発症年齢が高齢化していた。HU の長期的な経過として緑内障の合併が多く、全身合併症としては甲状腺機能亢進症の合併が多かった。

これらの情報は診療の現場にとって重要であり、診療指針の作成に寄与するものと考えられた。

2) シェーグレン症候群、関節リウマチ

HTLV-I 感染の高浸淫地域である長崎県では HTLV-I 感染はシェーグレン症候群（SS）のリスクファクターであること、HAM には SS が高頻度に合併すること、抗 HTLV-I 抗体陽性 SS では抗セントロメア抗体（ACA）陽性率が低いことを明らかにした。川上らは疫学的な観点から SS、関節リウマチ（RA）と HTLV-I 感染との関連を後方視的に解析し、わかっている事実と今後解析すべき事項の抽出を試みた。HAM-SS において ACA 陽性で唾液腺に線維化を認める症例も経験し、唾液腺には TGF-beta1 の強い発現を認めた。RA においての既報でも、HTLV-I 感染は RA のリスクファクターであることを示したが、抗リウマチ薬治療ナイーブ早期関節炎における HTLV-I 感染について解析を開始している。現時点では有意差は認めないが、RA では非 RA と比較して、抗 HTLV-I 抗体陽性率が高い傾向にあった。また、成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATLL）患者において、SS 様の唾液腺炎や RA 様の滑膜炎を呈する症例を経験し、高浸淫地域における HTLV-I 感染と SS、RA との関連が示唆された。しかしながら HAM-SS でも ACA 陽性を呈する症例があるように、現時点ではまだ不明確な点が多い。HTLV-I 感染が関連する SS と RA（抗 HTLV-I 抗体陽性の SS や RA）の特徴を明らかにするために、前者に関しては唾液腺エコーや小唾液腺の免疫染色、後者に関しては抗リウマチ治療反応の差異などのより詳細な後方視的な解析がさらに必要と考えられた。

3) 炎症性筋疾患

ジャマイカや鹿児島において炎症性筋疾患の疫学的検討から HTLV-1 関連炎症性筋炎の存在が示唆されている。しかしながら HTLV-1 筋炎が未だに認知されない理由として、同疾患を臨床的、病理学的に定義する試みがなされてこなかった事がある。松浦らは HTLV-1 筋炎の疫学的、臨床的、病理学的特徴を明らかにするために、炎症性あるいは非炎症性筋疾患を合併している HAM 患者が存在する可能性を検討した。筋疾患を合併した HAM 患者と合併していない HAM 患者の臨床的差異を明らかにすることが必要となる。このため、本年度は当院に入院した連続入院症例 146 名の HAM 患者に見られる障害筋をカルテベースに検討し筋炎の予測に有用であるかどうか検討した。その結果、HAM 患者の上肢筋力低下は、自覚的にもほとんどみられず、ADL に障害を来さないものの、徒手筋力評価によると大胸筋や三角筋などの近位筋の筋力低下が相当数に認められることが判明した。またほぼ全ての患者において腸腰筋の筋力低下が認められた。HAM の筋力障害は近位筋が多く、合併筋障害との判別が困難であることが明らかとなった。

4) 糞線虫症

藤田らが HTLV-1 感染の有無と糞線虫症の病態について調査を進めている。糞線虫は皮膚を通してヒトに感染し，主に十二指腸や上部空腸の粘膜

に寄生する線虫の一種である。本虫はアフリカ, アジア, および南アメリカの熱帯･亜熱帯に広く分布し, 全世界的には約5000万～1 億人の保虫者がいると推定され, 我が国では沖縄･奄性に多い傾向が示された。HTLV-1 に関しても男性に多い傾向が示されたものの、性差はそれほど大きくなかった。さらに両者の重複感染の頻度の高いことがしめされた。HTLV-1、および糞線虫の感染率を年齢ごとに検討したところ、男性、および女性ともに高齢になるほど感染率が高いことが示された。HTLV-1 感染者においては糞線虫との重複感染の頻度が高いことが示された。また55歳未満の症例においては糞線虫感染のないことが示された。さらに、HTLV-1 陽性者では移植、免疫抑制療法、抗癌化学療法により播種性糞線虫感染症、または糞線虫過剰感染症候群を呈する例があることが示された。これらの結果から新たな診療指針を作成しうる可能性が示唆された。

**(3) HTLV-1 陽性難病患者の診療実態調査:**

HTLV-1 感染合併慢性難治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は重要な問題である。この点を含めたHTLV-1陽性難病患者の診療についての一般医療機関への情報提供や診療指針作成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。しかしながらATLやHAMの発症頻度は低く、この問題の解決には多数のHTLV-1陽性患者の長期にわたる観察が必要である。岡山らはHTLV-1陽性関節リウマチ患者における一般的HTLV-1ウイルスマーカーを代替マーカーとして測定し、生物学的製剤による治療を受けた患者において経時的に変化があるかどうかの検討を行った。その結果、HTLV-1抗体価は低下傾向を示したが、プロウイルス量および可溶性IL-2レセプターには変化はなく、一般的に、生物学的製剤治療中のHTLV-1陽性関節リウマチ患者においてATL発症の危険性が増大していることを示唆する所見はないと考えられた。今後、治療効果についての評価も総合してHTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の参考となる情報提供につなげたい。

**D. 考察**

1986年のHAMの疾患概念提唱を契機に、各診療科の現場でHTLV-1キャリアに生じている種々の慢性炎症が注目され、気管支肺胞炎、慢性関節リウマチ、シェーグレン症候群、多発性筋炎、ぶどう膜炎、慢性甲状腺炎などの慢性炎症性疾患とHTLV-1との関連が報告された。小児科領域ではカリブ海沿岸や南米、アフリカで感染性皮膚炎との関連が注目されている。しかし、これらの難治性炎症性疾患は各診療領域で独自にすすめられており、慢性関節リウマチ、多発性筋炎、シェーグレン症候群、慢性肺疾患など、それぞれの大きな疾患枠の中にマイノリティーとして埋もれており、適切な疾病対策や研究の推進の妨げになっていた。本研究課題は各疾患を長期に追跡調査･研究してきた研究者により組織され、HTLV-1感染者に起こる個々の慢性難治性炎症疾患について、「HTLV-1感染症」として包括的に捕らえ、自験例の再調査を通して各疾患に共通の問題点とその対策を検討し、診療指針作成など、HTLV-1感染症総合的対策に資する診療基盤を整備することを目的としている。

初年度となる本年度は2回の班会議を通して本研究課題について意見交換を行い、認識を共有するとともに、1; HAMの長期予後に関する後方視調査と治療の検証、2; 非HAM HTLV-1関連希少炎症性疾患の後方視的、横断的検索、3; HTLV-1陽性難病患者の診療実態調査、の3つの観点から各研究組織の患者データベースをもとに調査を開始した。

HAMについては、まず、診断基準となる髄液抗HTLV-1抗体価測定法の妥当性を検討し、従来のPA法と現在一般に採用されているCLIA法、CLEIA法が強い相関を有しており、診断基準、重症度基準として採用可能であることを明らかにした。また、HAM患者のデータベースを用いて長期予後を解析し、複数の合併症の有無が重

症度と関連していること、HAM に家族集積性があり、臨床的特徴を有していることを明らかにした。「HAM ねっと」の調査からは、発症早期の高い疾患活動性が予後不良因子となることを明らかにした。今後、これらの成果を取り込んだHAMの重症度分類の作成と診療マニュアルの改訂をすすめていく。

非 HAM HTLV-1 関連希少炎症性疾患については鹿児島大学、東京医科歯科大学で HTLV-1 陽性のぶどう膜炎例の選定、調査が進められ、特徴的な眼所見として顆粒状硝子体混濁や、血管や網膜への顆粒付着、発症の高齢化などが抽出された。長崎大学ではシェーグレン症候群と早期関節炎における抗 HTLV-1 抗体陽性患者の特徴と予後を後方視的に解析中である。琉球大学で糞線虫と HTLV-1 の重複感染を解析し、HTLV-1 陽性者は移植、免疫抑制療法、抗癌化学療法により播種性糞線虫感染症、または糞線虫過剰感染症候群を呈する例があることを明らかにした。HTLV-1 感染との関連が報告されている他の疾患、特に皮膚炎、肺疾患についても、来年度は研究協力者により調査を開始し、各疾患を包括した「HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患総合診療の手引き」の策定をめざしたい。

HTLV-1 陽性難病患者の診療実態調査については鹿児島大学で多発性筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎の臨床情報をデータベース化し、HTLV-1 陽性者における臨床症状や筋病理所見の特徴を検討している。宮崎大学で HTLV-1 陽性慢性関節リウマチ患者、特に生物製剤治療との関連につて解析が進行中で、抗 TNF 製剤の効果が陰性患者に比して弱い傾向が示された。他の抗リウマチ薬についても検討する。合併症や治療と ATL 発症リスクとの関連についても検討している。今後、難病診療における HTLV-1 感染者の診療における Q & A などに反映していく。

## E. 結論

1) 抗 HTLV-1 抗体価測定法として、従来の PA 法と現在一般に採用されている CLEIA 法、CLEA 法が強い相関を有し、診断基準、重症度基準として採用可能である。
2) HAM に家族集積性があり、臨床的特徴がみとめられる。
3) HAM では発症早期の高い疾患活動性が予後不良因子となる。
4) HAM 患者の過活動膀胱に対して経口プロスルチアミン内服療法は有効である。
5) HTLV-1 感染者においては糞線虫との重複感染の頻度が高く、移植、免疫抑制療法、抗癌化学療法により播種性糞線虫感染症、糞線虫過剰感染症候群を呈する例がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. 論文発表

・出雲周二

1]出雲周二. HTLV-1 感染症. Ⅱ. ウイルス感染症 遅発ウイルス・レトロウイルス感染症. アクチュアル 脳・神経疾患の臨床 神経感染症を究める. 中山書店 辻 省次シリーズ総編集 pp129-135, (2014)

2]出雲周二. HTLV-1 感染症. 付録 2 感染症関連ガイドラインと使用上の注意. アクチュアル 脳・神経疾患の臨床 神経感染症を究める. 中山書店 辻 省次シリーズ総編集 pp349-351, (2014)

3]Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S. Visualization of HTLV-1-Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. J Neuropathol Exp Neurol. 2015 Jan;74(1):2-14.

4]Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H. Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. PLoS One. 2014 May 6;9(5):e86144.

・岡山昭彦

1]岡山昭彦. HTLV-1 感染と自己免疫疾患における clinical questions. 臨床免疫・アレルギー科. 2014; 62(6):686－691.
2]Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Takajo I, Hashiba Y, Kai Y, Nagatomo Y, Okayama A. Treatment with anti-tumor necrosis factor biologics agents in human T-lymphotropic virus type 1 positive patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2014;66:788-92. doi: 10.1002/acr.22205.

・中村龍文

1]Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T, Horai Y, Nakashima Y, Arima K, Nakamura T, Koji T, Kawakami A. Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by HTLV-I that induces the niche of the salivary glands of Sjögren's syndrome patients. Arthritis Rheumatol. 2015;in press.
2]Nakamura T, Satoh K, Nakamura H, Yamasaki H. Intracellular cyclic adenosine monophosphate regulates the efficiency of intercellular transmission of human T-lymphotropic virus type I. Clin Exp Neuroimmunol. 2014;5:209-215.
3]Nakamura T, Satoh K, Fukuda T, Kinoshita I, Nishiura Y, Nagasato K, Yamauchi A, Kataoka Y, Nakamura T, Sasaki H, Kumagai K, Niwa M, Noguchi M, Nakamura H, Nishida N, Kawakami A. Pentosan polysulfate treatment ameliorates motor function with increased serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 in HTLV-1 associated neurologic disease. J Neurovirol. 2014;20:269-277.
4]中村龍文: 痙性対麻痺 (HAM を含む) . 今日の治療指針: 897-899, 2015, 医学書院.

・髙嶋博

1]Furukawa Y, Hashiguchi T, Minami R, Yamamoto M, Takashima H. Exacerbation of microcytic anemia associated with cessation of anti-retroviral therapy in an HIV-1-infected patient with beta thalassemia. J Infect Chemother. 2014 Jun;20(6):387-9.
2]Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H. Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. PLOS ONE. 2014;9(5):e86144.
3]Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, Takashima H, Watanabe O, Fukata Y, Fukata M.Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. J Neurosci. 2014;34(24):8151-63.
4]Saito M, Tanaka R, Fujii H, Kodama A, Takahashi Y, Matsuzaki T, Takashima H, Tanaka Y. The neutralizing function of the anti-HTLV-1 antibody is essential in preventing in vivo transmission of HTLV-1 to human T cells in NOD-SCID/¿cnull (NOG) mice. Retrovirology. 2014;11(1):74.
5]Maeda K, Idehara R, Hashiguchi A, Takashima H. A family with distal hereditary motor neuropathy and a K141Q mutation of small heat shock protein HSPB1. Intern Med. 2014;53(15):1655-8.
6]Hashiguchi A, Takashima H et al. Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs J Peripher Nerv Syst. In press
7]Eiji Matsuura, Ryuji Kubota, Yuetsu Tanaka, Hiroshi Takashima and Shuji Izumo. Visualization of HTLV-1 Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. J Neuropathol Exp Neurol. 2015 ;74(1):2-14.

8]松浦英治　髙嶋博　HTLV-1 関連脊髄症　別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患　3(1), p.29-35, 2014 年
9]松浦英治 出雲周二 HTLV-1 associated myelopathy (HTLV-1 関連脊髄症; HAM)－日常臨床における HTLV-1 の理解と HAM 診断のピットフォール－ 脊椎脊髄ジャーナル 27(8), p.747-753, 2014 年

・久保田龍二

1]Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H: Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis. PLoS One. 9(5):e86144, 2014
2]Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S. Visualization of HTLV-1-specific cytotoxic T lymphocytes in the spinal cords of patients with HTLV-1-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis. J Neuropath Exp Neurol.74(1): 2-14, 2015

・山野嘉久

1]Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H,　Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y.　Anti-CCR4 antibody mogamulizumab targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8+ as well as CD4+ T cells to treat associated myelopathy.　J Infect Dis, 211(2):238-248, 2015.
2]Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. HLVL-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells.　J Clin Invest, 124(8):3431-3442, 2014.
3]Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Yamano Y, Sugano S, Ueda K.　A plasma diagnostic model of human T cell leukemia virus-1 associated myelopathy Running head: Novel severity grade markers for HAM/TS.　Annals of Clinical and Translational Neurology, in press
4]Coler-Reilly A, Ando H, Yamano Y.　Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.　Clinical and Experimental Neuroimmunology, 5(108-109), 2014.
5]Kawamata T, Ohno N, Sato K, Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R, Yamano Y, Tojo A, Uchimaru K.　A case of post-transplant adult T-cell leukemia/lymphoma presenting myelopathy similar to but distinct from human T-cell leukemia virus type I (HTLV- I)-associated myelopathy. SpringerPlus, 3:581, 2014.
6]山野嘉久．HTLV-1 関連脊髄症（HAM）．別冊日本臨牀　新領域別症候群シリーズ　神経症候群（第 2 版）, 30：153-156, 2014.
7]山野嘉久．HTLV-1 の神経障害．内科, 113(6):1431, 2014.
8]山野嘉久．HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の分子病態に基づく治療戦略．細胞, 46(6):258-261, 2014.
9]山野嘉久．ヒト細胞白血病ウイルスⅠ型関連脊髄症．神経関連感染症　最新医学　別冊, 200-205, 2014.
10]新谷奈津美, 山野嘉久．HTLV-1 関連脊髄症（HAM）に対する分子標的治療薬開発の現状と将来．血液内科, 68（1）30-35, 2014.
11]山野嘉久．希少な慢性進行性の神経難病 HAM における治療有効性評価モデルの探索．臨床評価　別冊, 41(3):504-508, 2014.

・藤田次郎

1]Kinjo T, Nabeya D, Nakamura H, Haranaga S, Hirata T, Nakamoto T, Atsumi E, Fuchigami T, Aoki Y, Fujita J. Acute respiratory distress syndrome due to Strongyloides stercolaris

infection in a patient with cervical cancer. Intern Med (in press).
2]膵液から活動性の糞線虫を認めた一例　東新川実和、平田哲生、大城　勝、石川雅士、田中照久、岸本一人、外間　昭、金城　渚、金城福則、藤田次郎　Clinical Parasitology 24(1): 84-86, 2014
3]イベルメクチン連続投与により軽快した糞線虫過剰感染症候群の 1 例　田中照久、平田哲生、東新川実和、岸本一人、外間　昭、金城福則、池宮城秀一、大屋祐輔、藤田次郎　Clinical Parasitology 24(1): 87-90, 2014
4]目でみる胸部疾患 (117)　ニューモシスチス肺炎　柴原大典、大湾勤子、仲本　敦、知花賢治、藤田香織、久場睦夫、藤田次郎　国立沖縄医誌 34: 6-7, 2014
5]HTLV-1 関連希少難治性疾患における臨床研究の全国展開と基盤整備 (呼吸器疾患)　藤田次郎　厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等克服研究事業 (研究代表者　岡山昭彦)　平成 25 年度　総括・分担研究報告書　pp 18-22 (2014 年 5 月)
6]藤田次郎. 感染症　最近の動向　今日の治療指針　2015 pp 198-205　山口　徹, 北原光夫, 福井次矢編集 (医学書院)
7]嚢胞形成の経過を確認しえた成人 T 細胞白血病を背景としたニューモシスチス肺炎の1例　柴原大典、大湾勤子、知花賢治、仲本　敦、原永修作、藤田次郎　日呼吸誌　4(1): 96-100, 2015

・川上純
1]Kawashiri SY, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, Kawakami A. Ultrasonography and magnetic resonance imaging findings of rheumatoid arthritis-like arthritis in a patient with adult T-cell leukemia. Mod Rheumatol. 2014 Aug 13:1-5. [Epub ahead　of print]
2]Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Iwamoto N, Horai Y, Kawakami A, Nakamura T. Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome. Rheumatology (Oxford). 2014 Nov;53(11):1977-83.

・鴨居功樹
1]Koju Kamoi, Manabu Mochizuki:Pre-surround division technique: Precise cracks surrounding the posterior opacity prior to phacoemulsification in posterior polar cataract surgery., J Cataract Refract Surg, 2014.11; 40 (11) : 1764-176
2]Toshikatsu Kaburaki, Kenichi Namba, Koh-hei Sonoda, Takeshi Kezuka, Hiroshi Keino, Takako Fukuhara, Koju Kamoi, Kei Nakai, Nobuhisa Mizuki, Nobuyuki Ohguro, :Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab., Jpn. J. Ophthalmol., 2014.03; 58 (2) : 120-130
3]Tatsushi Kawaguchi, Yuko Kawazoe, Koju Kamoi, Masaru Miyanaga, Hiroshi Takase, Sunao Sugita, Manabu Mochizuki:Clinical course of patients with Behçet's uveitis following discontinuation of infliximab therapy., Jpn. J. Ophthalmol., 2014.01; 58 (1) : 75-80
4]Hiroshi Takase, Reo Kubono, Yukiko Terada, Ayano Imai, Shoko Fukuda, Makoto Tomita, Masaru Miyanaga, Koju Kamoi, Sunao Sugita, Kazunori Miyata, Manabu Mochizuki Comparison of the ocular characteristics of anterior uveitis caused by herpes simplex virus, varicella-zoster virus, and cytomegalovirus., Jpn. J. Ophthalmol., 2014.11; 58 (6) : 473-482

・松浦英治
1]Furukawa Y, Hashiguchi T, Minami R, Yamamoto M, Takashima H.　Exacerbation of microcytic anemia associated with cessation of anti-retroviral therapy in an HIV-1-infected patient with beta thalassemia.　J Infect Chemother. 2014 Jun;20(6):387-9.

2]Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H. Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. PLOS ONE. 2014;9(5):e86144.
3]Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, Takashima H, Watanabe O, Fukata Y, Fukata M.Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. J Neurosci. 2014;34(24):8151-63.
4]Saito M, Tanaka R, Fujii H, Kodama A, Takahashi Y, Matsuzaki T, Takashima H, Tanaka Y. The neutralizing function of the anti-HTLV-1 antibody is essential in preventing in vivo transmission of HTLV-1 to human T cells in NOD-SCID/¿cnull (NOG) mice. Retrovirology. 2014;11(1):74.
5]Maeda K, Idehara R, Hashiguchi A, Takashima H. A family with distal hereditary motor neuropathy and a K141Q mutation of small heat shock protein HSPB1. Intern Med. 2014;53(15):1655-8.
6]Hashiguchi A, Takashima H et al. Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs J Peripher Nerv Syst. In press
7]Eiji Matsuura, Ryuji Kubota, Yuetsu Tanaka, Hiroshi Takashima and Shuji Izumo. Visualization of HTLV-1 Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. J Neuropathol Exp Neurol. 2015 ;74(1):2-14.
8]松浦英治 髙嶋博 HTLV-1 関連脊髄症 別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患 3(1), p.29-35, 2014 年
9]松浦英治 出雲周二 HTLV-1 associated myelopathy (HTLV-1 関連脊髄症; HAM)－日常臨床における HTLV-1 の理解と HAM 診断のピットフォール－ 脊椎脊髄ジャーナル 27(8),p.747-753, 2014 年

2. 学会発表
･出雲周二
1]Izumo S. Neuropathology of Retrovirus Infection. International Workshop 3, Infection and Other Inflammation, 2014 年 5 月 21 日 第 55 回日本神経学会 福岡市
2]児玉大介、出雲公子、久保田龍二、松﨑敏男、高嶋 博、出雲周二：HTLV-1 感染細胞のウイルスアセンブリーは N-アセチルラクトサミンとガレクチン-3 である。2014 年 5 月 21 日 第 55 回日本神経学会 福岡。
3]児玉大介、久保田龍二、松﨑敏男、高嶋 博、出雲周二：HAM 患者 CD4+T 細胞表面の N-アセチルラクトサミン－ガレクチン-3 格子は細胞外ウイルス会合体かもしれない。2014 年 9 月 6 日 第 19 回日本神経感染症学会 金沢。

･岡山昭彦
1]梅木一美, 橋倉悠輝, 山本成郎, 岡山昭彦. 高感度 PCR 法および Line Immunoassy による HTLV-1 抗体陽性の確認. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会. 2014. 東京都
2]橋倉悠輝, 梅木一美, 山本成郎, 長谷川寛雄, 柳原克紀, 岡山昭彦. MT-2 細胞株の HTLV-1 プロウイルスの組み込み部位および内部構造の多様性. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会. P-14. 2014. 東京都
3]Okayama A, Iwanaga M, Sagara Y, Hidaka T, Umekita K, Nakano K, Watanabe T, Yamano Y, Horai Y, Nakamura H, Kawakami A. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Biomarkers in Patients with Rheumatoid Arthritis. 2014 ACR/ARHP ANNUAL MEETING. 2014. Boston
4]梅木一美, 橋倉悠輝, 山本成郎, 岡山昭彦. HTLV-1 抗体確認試験としての Line Immunoassay の有用性. 第 61 回日本臨床検査医学会学術集会.2014. 福岡市

5]Okayama A. HTLV-1 infection and associated diseases. Seminar in Department of Immunology and Infectious Diseases, HSPH. 2014. Boston
6]岡山昭彦, HTLV-1 感染症と慢性炎症性疾患. 京都大学ウイルス研究所セミナー. 2014.京都市

・中村龍文

1]松尾朋博、中村龍文、大庭康司郎、望月保志、宮田康好、酒井英樹：プロスルチアミン経口薬により HTLV-1 関連脊髄症に随伴した過活動膀胱患者の症状は軽快し、尿中バイオマーカーも低下した. 第 21 回日本排尿機能学会、2014 年 9 月、岡山
2]中村龍文：HTLV-I 関連脊髄症に対する新しい治療戦略の開発に向けて. 合同シンポジウム「感染と神経免疫」、第 19 回日本神経感染症学会/第 26 回日本神経免疫学会 合同学術集会、2014 年 9 月、石川.
3]Matsuo T, Nakamura T, Miyata Y, Ohba K, Sakai H: Oral administration of prosultiamine improved the symptoms in patients with overactive bladder associated with HTLV-1-related myelopathy/tropical spastic paraparesis, and also reduced urinary biomarkers. International Continence Society 2014, Rio de Janeiro, Brazil
4]Matsuo T, Nakamura T, Ohba K, Miyata Y, Sakai H: Oral administration of prosultiamine results in symptom improvement in patients with overactive bladder due to HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. XII International Symposium of HTLV in Brasil, 2014 Dec. Sao Pauro, Brasil
5]Tatsufumi Nakamura. Perspectives of HAM/TSP treatment. XII International Symposium of HTLV-I in Brazil. Dec, 2014, São Paulo, Brazil.

・髙嶋博

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, 髙嶋 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, 松﨑敏男, 渡邊 修, 久保田龍二, 出雲周二, 髙嶋 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, 髙嶋 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]次世代シークエンサーによる 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, 松﨑敏男, 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, 髙嶋 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, 松﨑敏男, 渡邊 修, 久保田龍二, 出雲周二, 髙嶋 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)

・久保田龍二

1]久保田龍二、松﨑敏男、高嶋 博、出雲周二：HAM における HTLV-1 HBZ 特異的 CTL の検出。第 55 回日本神経学会学術大会。2014 年 5 月 福岡
2]児玉大介、出雲公子、久保田龍二、松﨑敏男、高嶋 博、出雲周二：HTLV-1 感染細胞のウイルスアセンブリーは N-アセチルラクトサミンとガレクチン-3 である。第 55 回日本神経学会学術大会。2014 年 5 月 福岡

3]松浦英治、野妻智嗣、松﨑敏男、渡邊修、久保田龍二、出雲周二、高嶋　博：HAM 患者の筋力低下パターンの検討。第 55 回日本神経学会学術大会。2014 年 5 月　福岡
4]野妻智嗣、松浦英治、松﨑敏男、渡邊修、久保田龍二、出雲周二、高嶋　博：エクソーム解析による HAM 疾患感受性遺伝子の探索。第 55 回日本神経学会学術大会。2014 年 5 月　福岡
5]久保田龍二、齊藤峰輝、高嶋　博、出雲周二：HAM における HTLV-1 抗原遺伝子変異と CTL 認識。第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2014 年 8 月、東京。
6]久保田龍二、松﨑敏男、高嶋　博、出雲周二：HTLV-1 HBZ 特異的 CTL のエピトープ同定と HAM における検出。第 19 回日本神経感染症学会学術集会。2014　年 9 月、金沢

・山野嘉久
1]Ishihara M, Araya N, Sato T, Fujii R, Tatsuguchi A, Saichi N, Nakagawa H, Yamano Y, Ueda K. Quantitative membrane proteome profiling to discover therapeutic targets for adult T-cell leukemia (ATL). AACR Annual Meeting 2014, 5-9 April, 2014, San Diego, USA.
2]余郷麻希子, 大本周作, 向井泰司, 安部宏, 相澤良夫, 高橋利幸, 山野嘉久, 鈴木正彦. 慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン療法後に、抗アクアポリン 4 抗体及び抗 HTLV-1 抗体陽性の脊髄長大病変を呈した 49 歳女性例. 第 210 回日本神経学会関東・甲信越地方会, 2014 年 9 月 6 日, 東京都 (千代田区).
3]佐藤知雄、新谷奈津美、安藤仁、山内淳司、國友康夫、高橋克典、斎藤祐美、石川美穂、八木下尚子、山野嘉久. HAM における Th1 様異常 T 細胞の発生機構および病態への関与, 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会・第 26 回日本神経免疫学会学術集会合同学術集会, 2014 年 9 月 4 日～6 日, 石川県 (金沢市).
4]山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, Ariella Coler-Reilly, 國友康夫, 高橋克典, 八木下尚子, 佐藤知雄, 宇都宮與, 山野嘉久. HAM における抗 CCR4 抗体療法の有用性および CCR4+CD8+T 細胞の異常に関する検討. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会・第 26 回日本神経免疫学会学術集会合同学術集会, 2014 年 9 月 4 日～6 日, 石川県 (金沢市).
5]山野嘉久, 木村美也子, 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. HAM 患者登録システム「HAM ねっと」を用いた疫学的解析. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日～24 日, 東京都 (港区).
6]佐藤知雄, 井上永介, 新谷奈津美, 高橋克典, 國友康夫, Ariella Coler-Reilly, 山内淳司, 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の臨床的評価指標の有用性に関する検討. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日～24 日, 東京都 (港区).
7]新谷奈津美, 佐藤知雄, 安藤仁, 外丸詩野, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 山内淳司, 長谷川温彦, 神奈木真理, 田中勇悦, 宇都宮與, 山野嘉久. HTLV-1 による HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 病原性 T 細胞の発生機構の解析. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日～24 日, 東京都 (港区).
8]八木下尚子, 有福厚孝, 菊池崇之, 木村未祐奈, 佐藤健太郎, 石川美穂, 鈴木弘子, 小池美佳子, 齊藤祐美, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 木村美也子, 高田礼子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症(HAM)患者登録システム「HAM ねっと」の患者満足度調査. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日～24 日, 東京都 (港区).
9]山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, 國友康夫, 高橋克典, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 佐藤知雄, 宇都宮與, 山野嘉久. HAM における抗 CCR4 抗体療法の有用性および CCR4+CD8+T 細胞の異常に関する検討. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日～24 日, 東京都 (港区).

10]遠藤寿子, 中島孝, 池田哲彦, 大田健太郎, 會田泉, 米持洋介, 山野嘉久. HAM の歩行不安定症に対する歩行改善プログラムに関する検討. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日～24 日, 東京都（港区）.
11]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対す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 年 8 月 22 日～24 日, 東京都（港区）.
12]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, 菅野純夫, 植田幸嗣. CD4 陽性 T 細胞を用いた膜プロテオーム解析による HTLV-1 関連脊髄症に対する新規治療標的分子の探索. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日～24 日, 東京都（港区）.
13]山野嘉久. HAM の炎症慢性化における astrocyte を介した炎症悪性ループの重要性. 第 55 回日本神経学会学術大会, 2014 年 5 月 21 日～5 月 24 日, 福岡県（福岡市）.
菊池崇之, 有福厚孝, 木村未祐奈, 佐藤健太郎, 本橋隆子, 木村美也子, 網中雅仁, 高田礼子, 八木下尚子, 山野嘉久. 患者 QOL の改善に向けた患者レジストリの満足度調査. 第 55 回日本神経学会学術大会, 2014 年 5 月 21 日～5 月 24 日, 福岡県（福岡市）.

･藤田次郎
1]ニューモシスチス肺炎の治療中, 成人型 T 細胞性白血病を発病した 1 例　知花賢治、藤田香織、仲本　敦、大湾勤子、久場睦夫、柴原大典、藤田次郎　第 305 回日本内科学会九州地方会　（2014 年 5 月 31 日、熊本市、熊本）
2]糞線虫過敏感染症候群により ARDS を発症した 1 例　山本朋子、金城武士、鍋谷大二郎、原永修作、平田哲生、藤田次郎　第 305 回日本内科学会九州地方会　（2014 年 5 月 31 日、熊本市、熊本）

･川上純
1]向野晃弘, 中根俊成, 樋口 理, 中村英樹, 川上 純, 松尾秀徳.Tsokos, G. C. シェーグレン症候群における抗 gAChR 抗体陽性例陰性例の比較検討. 2014/9/4-6. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会　第 26 回　日本神経免疫学会学術集会合同学術集会.
2]岩本直樹, 玉井慎美, 川尻真也, 西野文子, 高谷亜由子, 中島好一, 鈴木貴久, 寶來吉朗, 一瀬邦弘, 中村英樹, 折口智樹, 上谷雅孝, 川上純. 多角的画像診断によるシェーグレン症候群関節症の検討　―関節リウマチとの鑑別のために―. 2014/4/24-26.第 58 回日本リウマチ学会総会･学術集会.

･鴨居功樹
1]Koju Kamoi, Yukiko Terada, Kazunori Miyata, Manabu Mochizuki, Kyoko Ohno-Matsui. Analysis of complications in patients with HTLV-1 uveitis. Asia-ARVO 2015.02.17
2]Koju Kamoi, Yukiko Terada, Kazunori Miyata, Manabu Mochizuki. Association of HTLV-1 uveitis with systemic inflammatory diseases and adult T cell leukemia, The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting, 2014.05.07
3]川口龍史, 尾碕憲子, 村上喜三雄, 鴨居功樹, 高瀬博 , 杉田直, 造血器悪性疾患に合併した眼底病変に対する前房水を用いた包括的感染症 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, 髙嶋 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, 髙嶋 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, 髙嶋博 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]次世代シークエンサーによる 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, 髙嶋 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, 髙嶋博 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)

**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
･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、γδT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

2. 実用新案
なし

3. その他
なし

# Ⅱ. 分 担 研 究 報 告 書

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

# 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**

**近年第一世代の PA 法による抗 HTLV-1 抗体価測定法に代わり、第三世代の測定法が普及している。HAM 診断基準は PA 法を前提としており、臨床診断への影響の検討を行った。血清、髄液検体で CLIA 法、CLEIA 法とも PA 法と非常に良い相関があり、抗体価は対数化すると読み替え可能と考えられた。髄液については CLIA 法を前提にすると診断基準はそのまま使用可能である。しかし髄液検体では CLEIA 法では偽陰性がみられることがあり血清とは別の Cut-off index の設定が必要かもしれない。**

## A．研究目的

**血清検体中の抗 HTLV-1 抗体陽性/陰性の判定は、従来用いられてきた PA 法のキット（セロディア、富士レビオ）ではなく、第三世代の CLIA 法（アーキテクト、アボットジャパン）、CLEIA 法（ルミパルス・フォルテ、ルミパルス・プレスト、いずれも富士レビオ）など自動化検査機器対応の検出法と検査試薬が近年使用されるようになってきた。**

**HAM の診断基準の抗 HTLV-1 抗体価は PA 法によると記載されているが、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を検査法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。**

**また診断基準では、血清・髄液中とも抗 HTLV-1 抗体が陽性となっているが、髄液中の抗 HTLV-1 抗体価のみで HAM の診断がつけられるのか、つまりキャリアと鑑別可能な Cut Off 値があるのかどうか決まっていない。本研究では HAM 患者診断基準に寄与する補助検査としての髄液中の抗体価の判定基準（Cut Off Index あるいは value）の有無についても検討する。**

## B．研究方法

**対象：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血清・髄液で WHO 診断基準で診断された HAM58 例、キャリア 11 例、陰性対照 17 例。**

**抗 HTLV-1 抗体価測定方法：以下の３つの方法でそれぞれ血清、髄液検体の抗 HTLV-1 抗体価を測定し比較する。**

**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）**

**HTLV-1 の確定診断：PBMC 由来 genomic DNA を用いた TaqMan 法[1]（プロウイルス量測定）または nested PCR 法[2]**

**統計処理：**

**HAM 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。**

（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。

C．研究結果

**（1）PA 法抗体価（対数化）から CLIA 法抗体価（COI) は予測可能である**

HAM 患者髄液、血清を PA 法、CLIA 法の２法で抗体価を測定し、PA 法での抗 HTLV-1 抗体価を 2 を底に対数化し、CLIA 法での抗体価（Cut-off index）をそのまま使用し、単回帰解析すると、髄液、血清とも良好な回帰直線が得られた。髄液の方が P 値、決定係数 R2 ともより良好だった（図 1)。

**（2）PA 法抗体価（対数化）から CLIA 法抗体価（COI 常用対数化）はさらによい予測がえられる**

CLIA 法での Cut-off Index も常用対数化すると、HAM 髄液、血清ともさらに良好な回帰が得られた（図 2)。この回帰式を用いて十分信頼できる換算が可能と考えられる。

同様に CLEIA 法でも抗体価の常用対数をとり、PA 法での抗体価の 2 を底とした対数とで単回帰分析を行うと、髄液、血清とも良好な回帰直線が得られ、また同様に髄液の方が P 値、決定係数 R2 ともより良好だった(図 3)。

**（3）HAM とキャリアの比較では血清（PA 法）で HAM で多く、区別する適当なカットオフ値はなかった**

HAM、キャリアでの抗体価の比較を PA 法と CLIA 法についてのみを示す（図３)。いずれも同様に対数化しても HAM、キャリアを分離できるような Cut off value あるいは index は新しい検査法でもなかった。

**（4）CLIA 法は血清、髄液とも PA 法、PCR 法と結果の乖離はなかったが、CLEIA 法では髄液検体で偽陰性のことがある**

血清検体では HAM、キャリア含む 69 例中で PA、CLIA、CLEIA 法の陽性/陰性、PCR 法による確定診断の乖離はなかった。

髄液検体では、PA 法、CLIA 法では乖離なし。CLEIA 法では HAM57 例中 11 例で「陰性」の判定、キャリアでは 11 例中 6 例で他 3 法陽性に対し CLEIA 法で「陰性」の判定となり、髄液検体では偽陰性になる場合があった。

D．考察

**（1）髄液検体では CLEIA 法では血清とは別の Cut-off index が必要かもしれない**

CLIA 法（アーキテクト）は HTLV-1 陽性例 102 例 [3]、31 例 [4]を用いた再現性の検討で陽性率 100%だったこと、WB 法の陽性判定よりも 64 倍高感度 [4]だったことが報告されている。

PA 法、CLEIA 法は添付文書上は PA 法は対照検査法との全体一致率 98%、CLEIA 法は 99.96%とされている。

他 3 法と結果が乖離していた「偽陰性」と考えられる CLEIA 法での髄液抗体価(S/CO)は、HAM(n=11)で 0.29±0.06、キャリア(n=6)で 0.23±0.1(mean±SEM)だった。

今回は症例が少ないので確定的なことはいえないが CLEIA 法の髄液検査では血清とは Cut off index を別に設定すべきなのかもしれない。

**（2）HAM とキャリアは血清・髄液のみでは診断できず、やはり臨床的診断基準が必要である**

ここでは ATL、すなわち HTLV-1 感染細胞のモノクローナルな増殖は除外された症例について考える。この場合、血清・髄液抗体陽性/陰性の判定と疾患の関係は図４A のようなベン図で表される。神経症候を認め、他疾患の鑑別診断での除外をした症例について HAM の診断基準と血清・髄液中抗体価との論理関係は図 4B のようになる。同値関係にはないことに注意が必要である。HAM、キャリアの診断フローは図４C のように進めるとよい。

E．結論

１）抗 HTLV-1 抗体価は PA 法と新世代の診断法、特に CLIA 法の相関は極めて高く、換算（読み替え）が可能である。
CLEIA 法も血清検体については同様に可能と思われる。

２）HAM とキャリアの血清・髄液中抗体価のみによる血清学的鑑別診断は新しい抗体検査法を用いても困難であり、やはり臨床的診断基準を用いなければならず、診断基準の重要性は変わらないことを認識すべきである。

G．研究発表

１．論文発表

なし

２．学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況（予定含）

１．特許取得

なし

２．実用新案登録

なし

３． その他

なし

参考文献

Nagai M et al, J NeuroVirol 1998. 4: 586-593. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP.

Matsumoto C et al. J Virol. 1990 64(11):5290-4. Detection of human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I) provirus in an infected cell line and in peripheral mononuclear cells of blood donors by the nested double polymerase chain reaction method: comparison with HTLV-I antibody tests.

1) 化学発光免疫測定法(CLIA 法)による新しいヒト T 細胞白血病ウイルス(HTLV)抗体全自動検出試薬の評価
有馬直道ら. 医学と薬学 65(5): 651 -655. 2011

2) 6 種 HTLV 抗体測定試薬の基本性能について
出口松夫ら. 医学と薬学 66(6): 1053 -1059. 2011

3) HAM 患者髄液における抗 HTLV-1 抗体の意義. Recombinant Gag-Env hybrid protein を用いた ELISA 法と particle agglutinination 法の比較検討.
末原雅人ら. 臨床病理 40(3): 311-316. 1992

4) Active production of anti-human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) IgM antibody in HTLV-I-associated myelopathy. Nagasato K. et al. J Neuroimmunol. 1991 May;32(2):105-9.

5) Presence of serum anti-human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) IgM antibodies means persistent active replication of HTLV-I in HTLV-I-associated myelopathy.
Nagasato K. et al. J Neurosci. 1991 Jun;103(2):203-8.

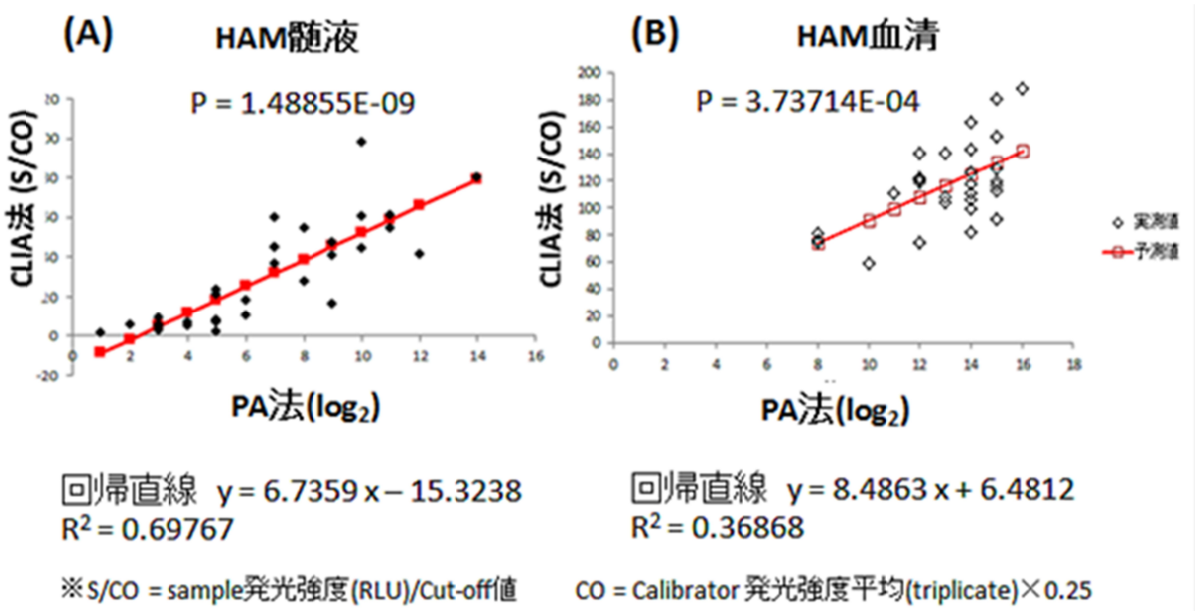



**図1. HAM患者髄液および血清中抗HTLV-1抗体価のPA法、CLIA法の比較（1）**
(A) HAM患者髄液中抗HTLV-1抗体価のPA法（2を底として対数化）、CLIA法(S/CO)の単回帰解析。
(B) HAM患者血清中抗HTLV-1抗体価のPA法（2を底として対数化）、CLIA法(S/CO)の単回帰解析。

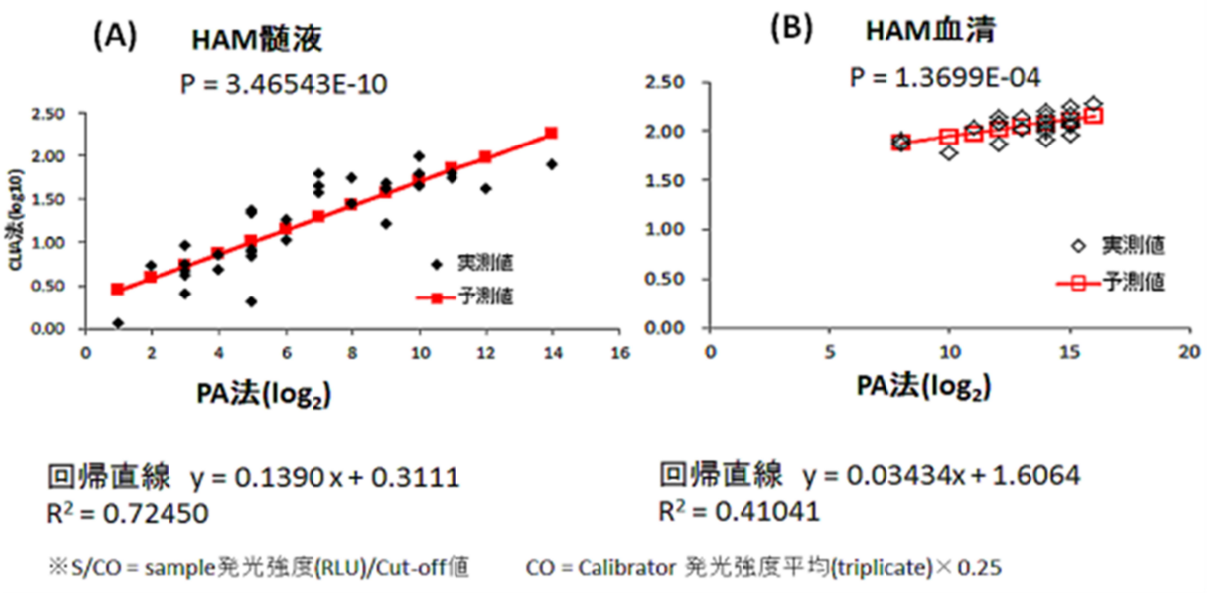



**図２．HAM患者髄液および血清中抗HTLV-1抗体価のPA法、CLIA法の比較（２）**
(A) HAM患者髄液中抗HTLV-1抗体価のPA法（2を底として対数化）、CLIA法(10を底としてS/COを対数化)の単回帰解析。
(B) HAM患者血清中抗HTLV-1抗体価のPA法（2を底として対数化）、CLIA法(10を底としてS/COを対数化)の単回帰解析。

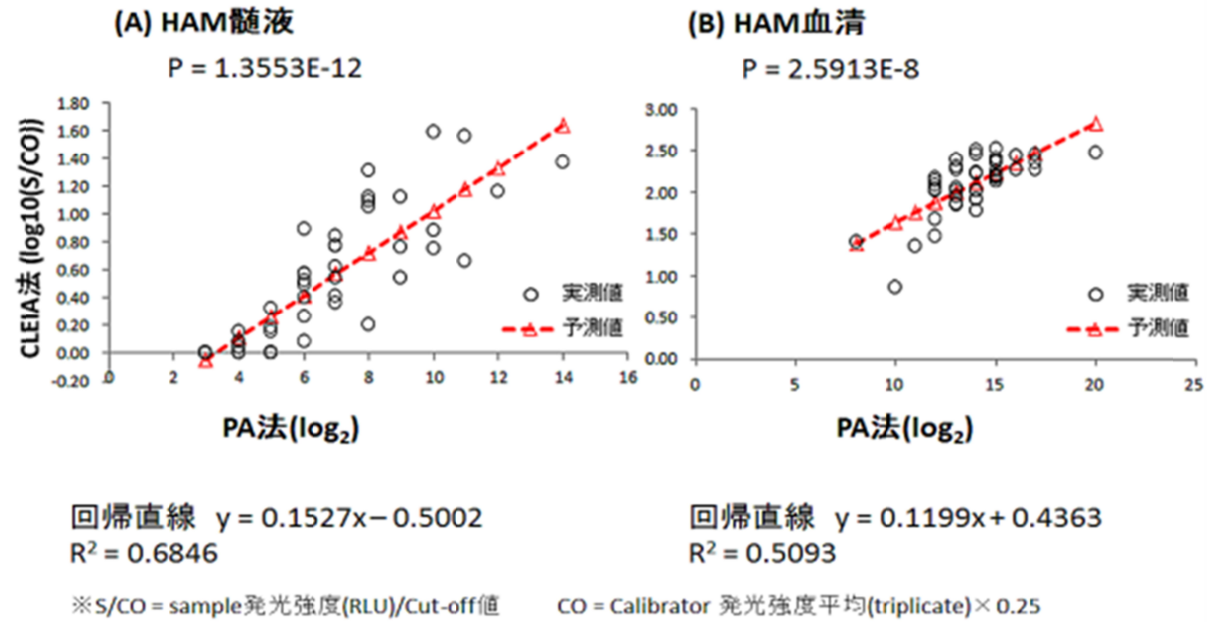



**図３．HAM患者髄液および血清中抗HTLV-1抗体価のPA法、CLEIA法の比較（２）**
(A) HAM患者髄液中抗HTLV-1抗体価のPA法（2を底として対数化）、CLEIA法(10を底としてS/COを対数化)の単回帰解析。
(B) HAM患者血清中抗HTLV-1抗体価のPA法（2を底として対数化）、CLEIA法(10を底としてS/COを対数化)の単回帰解析。

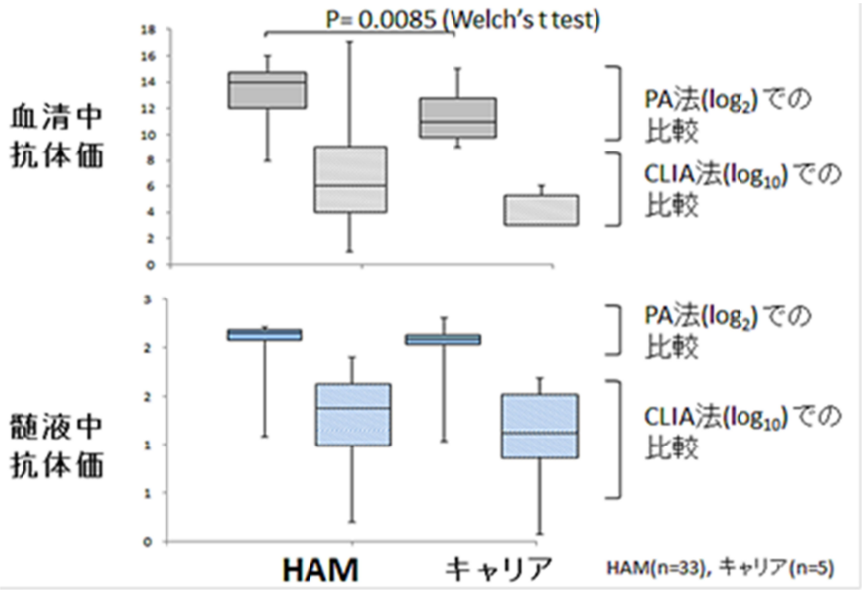
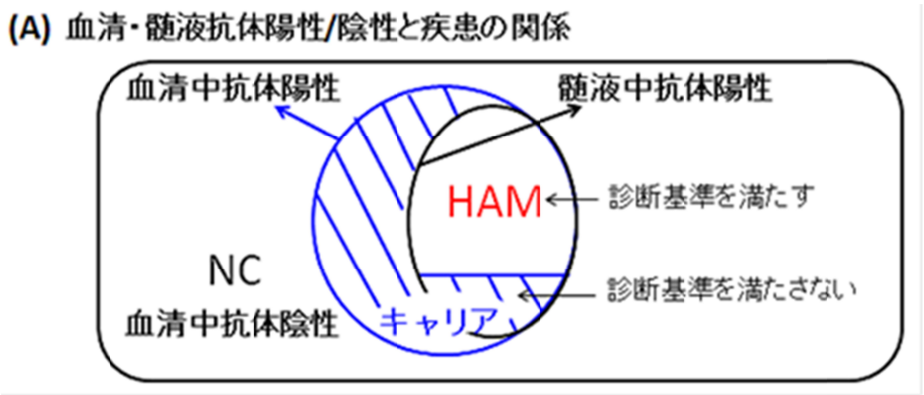
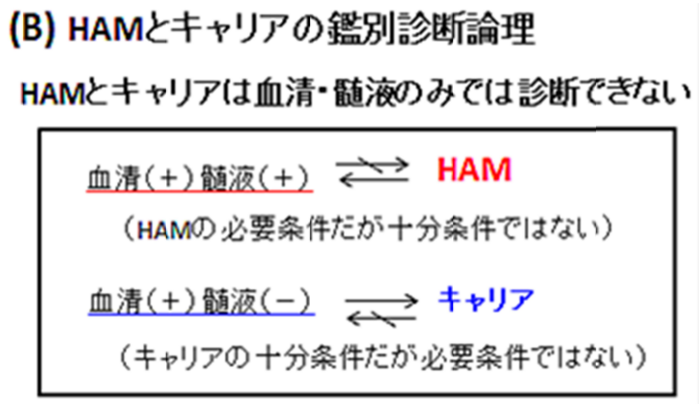



**図３．　HAM、キャリアでの抗体価（PA法、CLIA法）の比較**



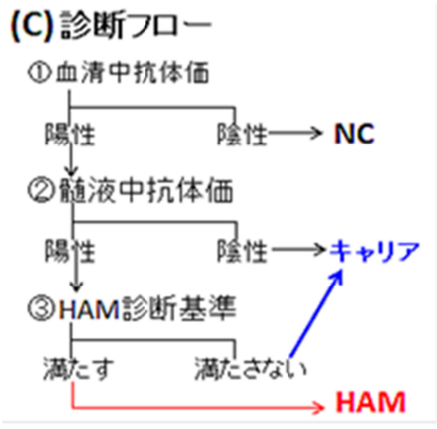




**図4．　血清・髄液抗体陽性/陰性の判定と鑑別診断、診断論理の関係**

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

# HTLV-1 関連脊髄症(HAM)の合併症と HAM 診療アルゴリズムの提示

**研究分担者　出雲周二[1)]、中川正法[3)]**
**共同研究者　松崎敏男[1)]、久保田龍二[1)]、野妻智嗣[2)] 松浦英治[2)]**

**研究要旨**

1986 年より鹿児島大学神経内科・老年病学では納が作成した HAM 患者個人臨床経過票をもとに鹿児島大学 HAM 患者登録データベースを作成し、2014 年まで、データ入力をしてきた。患者登録データベースより HAM の合併症を抽出し、過去 10 年前と合併症の推移を検討した。さらに、合併症の検査までの HAM 診療に関するアルゴリズムを提示した。

## A．研究目的

HAM は緩徐進行性で長期の療養を強いる疾患で、その経過の中で様々な合併症や予期せぬ増悪により不幸な転機をとる例が経験されている。しかし、患者の自然経過、長期予後は不明のままであり、患者の長期予後の改善のためには、HAM に固有の合併症や予後不良因子とその臨床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となっている。

HAM が見いだされた 1986 年より、鹿児島大学神経内科・老年病学では HAM 患者個人臨床経過票をもとに鹿児島大学 HAM 患者登録データベースを作成し、2014 年まで継続してデータ入力を続けてきた。本研究ではこの HAM 患者登録データベースより HAM の合併症を抽出し、10 年前の合併症と比較することにより、その推移を検討し、HAM 診療指針作成の基礎データを収集することを目的とした。

## B．研究方法

1986 年 Dr 納が HTLV-1 関連脊髄症(HAM)を提唱(1)してから HAM 患者個人臨床経過票をもとに 1986 年から 2014 年まで当神経内科の HAM 患者登録データベースが作成された。HTLV-1 ウイルス量の測定がなされ、リンパ球ストックが 784 例登録された。784 例中臨床情報が記載された 686 例の HAM 患者を対象に合併症の割合を抽出した。合併症の推移は 2005 年に記載された合併症の割合と比較した。HAM 診療から合併症検査までの道筋を示すアルゴリズムを提示した。

（倫理面への配慮）

患者情報は収集にあたり全て匿名化され、それ以外に使用することのないセキュリティ対策の施された専用の PC に保存されている。患者のカルテ情報を用いた後方視研究であり、患者の同意は不要である。本研究は鹿児島大学の倫理審査委員会の承認を得て行った。

## C．研究結果

HAM686 例中、主な合併症は下記のとおりである。肺病変 9.4%, 関節症 5.2%, 筋炎

3.4%みられ、血管障害では脳出血より脳梗塞が 14.6%と多く見られた。肺梗塞の合併もあった。末梢神経障害 1.2%(2),自己免疫疾患の中ではシェーグレン症候群 10.3%, 関節リウマチ 1.9%, 橋本氏病 0.7%,IgA 腎症 0.7%みられ SLE は少なかった。脊柱靭帯骨化症は 3.2%でうち、後縦靭帯骨化症 1.9%占めた。ブドウ膜炎が 2.9%であった。成人 T 細胞白血病(ATL)は 22 名 3.2%でそのうち ATLL が 1.6%見られた(表１)。2005 年 ATL は 11 例、ATLL8 例見られ(2)、10 年間で 11 名増え、年間 1 人 HAM に合併して発症したことになる。シェーグレン症候群は以前 25%(3)で、割合は減ったが、自己免疫疾患の合併症では多いままであった。まれにベーチェット病、サルコイドーシスが見られた。HAM で C 型肝炎の合併が 3.1%あった。1999-2014 年 HTLV-1 キャリア外来受診したキャリア 384 例中、C 型肝炎は 0.26%認め HAM で有意に合併していた(表 2)。典型的な HAM だけでなく特殊なタイプとして、小脳症状を伴う HAM 12%, パーキンソン症状を伴う HAM 1.7%,認知症を伴う HAM 1.5%, 筋委縮性側索硬化症を伴う HAM 0.9% (4),頸髄病変を伴う HAM(5) 0.4%の 5 タイプ(表 3)がある。

HAM を診療するにあたり、主な臨床症状、臨床所見、検査所見を示した(表 4，5)。両下肢痙性、痙性歩行に加え、脊髄レベルでの発汗低下を認め、排尿障害は頻尿、残尿、尿失禁のいずれかを伴うものとした。経過が慢性、進行性で再発・寛解を認めないものとした。そのうえで下肢反射亢進と下肢病的反射バビンスキー・チャドック反射陽性であることを加えた。臨床症状より運動障害度スコアと排尿障害スコアを出す(表 6)。検査では血清・髄液 HTLV-1 抗体陽性を必須とし、脊髄圧迫病変がないことを証明する。炎症指標として、末梢血 HTLV-1 ウイルス量、髄液 CXCL10,髄液ネオプテリン、髄液 IgG の高値、血清 IL2 レセプターあるいは MMP-3 高値を上げた。IL2 レセプターは HAM の 48.4%高値、MMP-3 はリウマチのないケースで 51.5%と高値を示した。合併症検査手順は図 1,3 に示した。特に HAM の障害は自覚症状に乏しいため、胸部 CT が必要である。HAM では自覚症状が乏しくても慢性気管支像や気管支拡張像を認めた(図 2)。ほかに肺障害の中で間質性肺炎のタイプが 8 名含まれた。ATL の合併もありうるので、血液像で異常リンパ球数の測定をし、高値の場合、積極的にリンパ球サブセット、クロナリティ検査、HTLV-1 ウイルス量検査を要する。

D．考察

鹿児島県一般住民 2847 人対象にして、HTLV-1 感染者は肺結核を含む肺障害、後縦靭帯骨化症、潰瘍性大腸炎にたいし有意にリスクを認めた(7)。肺障害、靭帯骨化症は HAM でも合併症としてあがっているので、キャリアのうちから注意を要する。自己免疫疾患の合併が見られるので、診療で自己抗体の検索は重要である。C 型肝炎もキャリアよりは多くみられているので、HAM 診断時、C 型肝炎チェックを要する。HAM における ATL の合併が増加しているため、今後、HAM 診断時に ATL 検査がセットとして、必要である。

E．結論

HAM は全身の病気であり、診断時、ルーチンに合併症の検査をし、治療方針を立てる必要がある。

1) 鹿児島大学難治ウイルス研分子病理

2) **鹿児島大学神経内科・老年病学**

3) **京都府立医科大学神経内科**

**知的財産権の出願・登録状況**

**特権取得：なし**

**実用新案登録なし**

**参考文献**


1 Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. Lancet 1986; 1: 1031.

2 Kiwaki T,Umehara F,Arimura Y,et al:The clinical and pathological features of peripheral neuropathy accompanied with HTLV-1 associated myelopathy. J Neurol Sci 206: 17-21,2003

3 **松﨑敏男、斎藤峰輝、納 光弘：**HAM **の診断と治療の進歩**. **臨床検査** 2005; 49(4) : 409-414.

4 Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al: HTLV-1-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. J Neurovirol 1995; 1: 50-61.

5 Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, et al. HTLV-1- associated myelopathy / tropical spastic paraparesis（TSP）with amyotrophic lateral sclerosis-likemanifestations.J Neurovirol 6: 544-548, 2000

6 Umehara, F,Nagatomo S, Yoshishige K, et al: Chronic progressive cervical myelopathy with HTLV-1 infection Variant form of HAM/TSP?. Neurology 63:1276-1280,2004

7 Matsuzaki T, Otose H, Hashimoto K,Shibata Y, Arimura K, Osame M.(1993) Diseases among Men Living in Human T-Lymphotropic virus Type I Endemic Areas I Japan. Internal Medicine32 (8):623-628.


図1 HAMの胸部CT異常

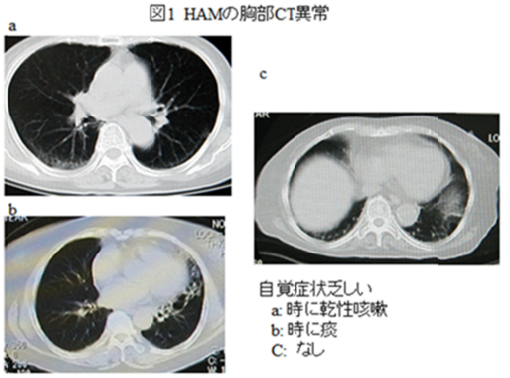



図2 HAM合併症検査

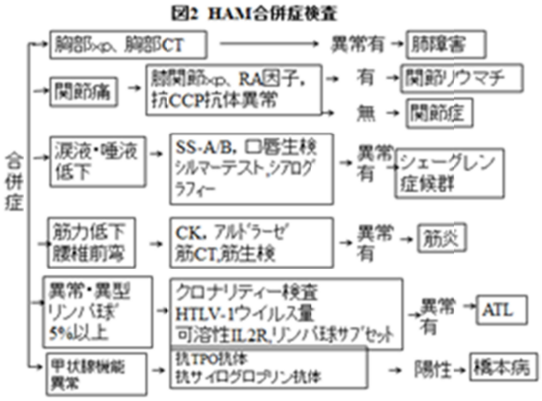



図3 HAM合併症検査

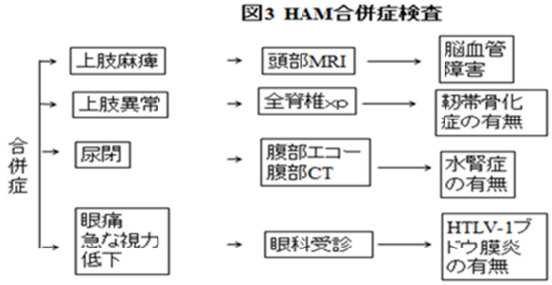


表1　686例HAMの主な合併症

| 疾患 | 例数 | % | 疾患 | 例数 | % |
|---|---|---|---|---|---|
| 肺病変 | 63 | 9.4% | シェーグレン症候群 | 71 | 10.3% |
| 糖尿病 | 56 | 8.2% | 慢性関節リウマチ | 13 | 1.9% |
| | | | 橋本氏病 | 5 | 0.7% |
| 関節症 | 36 | 52% | SLE | 3 | 0.4% |
| 血管障害 | 107 | 15.6% | 脊柱靭帯骨化症 | 22 | 3.2% |
| 脳梗塞 | 86 | 14.6% | 後縦靭帯骨化症 | 13 | 1.9% |
| 脳出血 | 8 | 1.2% | ぶどう膜炎 | 20 | 2.9% |
| 深部静脈血栓 | 8 | 1.2% | ATL | 22 | 3.2% |
| 肺梗塞 | 3 | 0.4% | ATLL | 11 | 1.6% |
| 筋炎 | 23 | 3.4% | IgA腎症 | 5 | 0.7% |
| 末梢神経障害 | 9 | 1.3% | 自己免疫性甲状腺機能低下症 | 2 | 0.3% |

稀な合併症：

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| サルコイドーシス | 1 | 0.1% | CREST症候群 | 1 | 0.1 |
| ベーチェット病 | 1 | 0.1 | バセドウ病 | 1 | 0.1 |
| 悪性関節リウマチ | 1 | 0.1 | | | |

表2　686例HAMの特殊なタイプ

| | |
|---|---|
| 小脳症状を伴うHAM | 12% |
| パーキンソン症状を伴うHAM | 1.7% |
| 認知症を伴うHAM | 1.5% |
| 筋萎縮性側索硬化症様症状を伴うHAM | 0.9% |
| 頸髄病変を伴うHAM | 0.4% |

表3　HAMに伴うその他のウイルス感染合併症

| | HAM 686例 | | HTLV-1キャリア 384例 | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ウイルス感染 | 例数 | % | 例数 | % | Odds | CI | P |
| 1. C型肝炎 | 21 | 3.1 | 1 | 0.26 | 12.09 | 1.6-90.2 | 0.004 |
| 2. B型肝炎 | 9 | 1.3 | 1 | 0.26 | 5.09 | 0.6-40.3 | 0.057 |
| 3. 帯状ヘルペス | 12 | 1.7 | 8 | 2.1 | 0.84 | 0.3-2.1 | 0.879 |
| 4. 単純ヘルペス | 2 | 0.29 | 2 | 0.52 | 1.12 | 0.1-12.59 | 0.61 |
| 5. サイトメガロウイルス | 1 | 0.15 | 1 | 0.26 | 0.56 | 0.03-8.96 | 0.748 |
| 5. EBウイルス | 27/100 | 27 | − | − | − | − | − |

表4　HAM診療から合併症検査までの流れ

症状：1. 両下肢の痙性

2. 下肢痙性歩行

3. 腸腰筋あるいはハムストリングの筋力低下

4. 脊髄レベルで発汗障害を伴う。

5. 下肢の異常知覚

6. 排尿障害（頻尿、残尿、尿失禁のいずれか陽性）

7. 便秘

8. 再発・寛解を伴わない。

9. 発症が慢性で、進行性である。

所見：1. 病的反射（バンスキー・チャドック反射）が両側陽性である。

2. 下肢の腱反射亢進がある。

3. 下肢の振動覚低下

↓

表5

↓

検査所見：

1. 血清・髄液の抗HTLV-1抗体陽性である。
2. MRIで脊髄を圧迫する病変がない。
3. 炎症指標

末梢血HTLV-1ウイルス量

髄液CXCL10高値

髄液ネオプテリン高値

髄液IgG高値

可溶性IL2-R高値（HAMで48.4%高値）

MMP-3高値　　（リウマチ以外のHAMで51.5%高値）

↓

表6

| Grade | 運動機能障害重症度 Disability |
|---|---|
| 0 | 歩行・走行ともに異常を認めない |
| 1 | 走るスピードが遅い |
| 2 | 歩行異常（つまずき、跛のこびり） |
| 3 | かかと足不良 |
| 4 | 階段昇降に手すりが必要 |
| 5 | 片手によるつたい歩き |
| 6 | 片手によるつたい歩き不良：両手なら10m以上可 |
| 7 | 両手によるつたい歩き5m以上、10m以内可 |
| 8 | 両手によるつたい歩き5m以内可 |
| 9 | 両手によるつたい歩き不良、四つんばい移動可 |
| 10 | 四つんばい移動不良、いざり不移動可 |
| 11 | 自力では移動不良、寝返り可 |
| 12 | 寝返り不良 |
| 13 | 足の指も動かせない |

| 排尿障害の重症度 | |
|---|---|
| 頻尿 | 0: 正常 |
| 残尿 | 1: わずかに存在 |
| 尿失禁 | 2: 明らかに存在 |
| | 3: 著明に存在 |

（残尿2: 圧迫排尿、残尿3: 自己導尿）

3つの症状の合計点数で表す。

(M.Osame et al.HTLV-I-associated myelopathy (HAM) revisited.HTLV-I and the Nervous System:213-223,1989)

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

# HTLV-1 陽性関節リウマチ患者における経時的ウイルス学的検討

**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）**

**研究協力者　梅北邦彦、梅木一美、橋倉悠輝、山本成郎（宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野）**
**日高利彦　（市民の森病院リウマチ膠原病センター）**

**研究要旨：**HTLV-1感染合併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は重要な問題である。この点を含めたHTLV-1陽性慢性炎症患者の診療についての一般医療機関への情報提供や診療指針作成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。しかしながらATLやHAMの発症頻度は低く、この問題の解決には多数のHTLV-1陽性患者の長期にわたる観察が必要である。このため本研究においてはHTLV-1陽性関節リウマチ患者における一般的ウイルスマーカーを代替マーカーとして測定し、治療を受けた患者において経時的に変化があるかどうかの検討を行った。その結果、抗体価は低下傾向を示したが、プロウイルス量および可溶性IL-2レセプターには変化はなく、一般的に、治療中のHTLV-1陽性関節リウマチ患者においてATL発症の危険性が増大していることを示唆する所見はないと考えられた。今後、治療効果についての評価も総合してHTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の参考となる情報提供につなげたい。

## A．研究目的

HTLV-1感染を合併している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は重要な問題である。この点を含めたHTLV-1陽性慢性炎症患者の診療についての一般医療機関への情報提供や診療指針作成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生物学的製剤が使用されている関節リウマチ患者におけるHTLV-1抗体陽性率、治療効果を評価した。また、ATLやHAMの発症頻度は低いため、一般的ウイルスマーカーを発症危険因子の代替マーカーとして測定し、後方視的にその経時的変化の検討を行った。

## B．研究方法

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。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。そのうえでHTLV-1陽性者について、後方視的に以下の様な検討を行った。

1）臨床的解析：用いられている生物学的製剤について検討を行った。また高頻度に投与されていたTNF阻害剤については、HTLV-1陽性者と陰性者の投与開始時における背景因子、病勢マーカー、投与継続率について検討した。

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）を用いて血清検体を測定しカットオフインデックス1.0以上の陽性例を対象とした。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。

（2）HTLV-1プロウイルス量の測定：患者末梢血DNAは全血よりQIAamp Blood DNA Kit（キアゲン）を用いて精製し、さらに検出感度を向上させるためエタノール沈殿法でDNA濃度を約0.5ug/uLに濃縮しPCRに供した。リアルタイムPCR（ライトサイクラー・ロシュ）を用い測定した。プライマーにはHTLV-pX2-S（CGGATACCCAGTCTACGTGTT）,およびHTLV-pX2-AS（CAGTAGGGCGTGACGATGTA）,プローブにはHTLV-pX2-Probe（FAM-CTGTGTACAAGGCGACTGGTGCC-TAMR）を用いた。サンプルDNAは1反応あたり1ugを使用した。プロウイルス量は定量PCRの結果を白血球分類の結果を参考に末梢血単核細胞（PBMC）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法を用いて一般検査会社（SRL）により測定した。

（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．研究結果
１）患者
生物学的製剤投与を受けていた対象関節リウマチ患者数は239名であり、HTLV-1陽性者は15名（陽性率6.3%）であった。このうちTNF阻害剤の投与を受けていたのは214名であり、そのHTLV-1陽性者は12名（陽性率5.6%）であった。

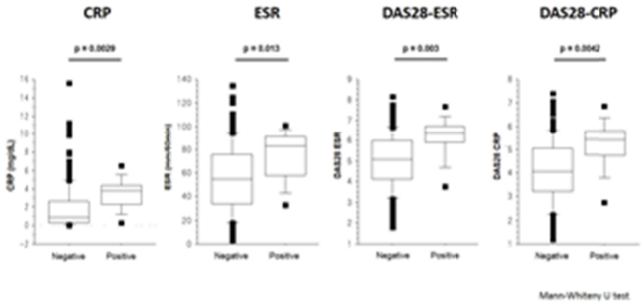
２）HTLV-1陽性、陰性患者の臨床的比較（TNF阻害剤の投与開始時）
臨床情報が確認できたHTLV-1陽性患者12名、陰性患者200名についてTNF阻害剤の投与開始時の臨床像の比較を行った。HTLV-1陽性患者は陰性患者に比較して有意に年齢が高く、炎症マーカーであるCRPや赤沈が上昇しており、DAS28-ESR、DAS28-CRPのような病勢を表すマーカーも高かった（表１、図１）。

表1：HTLV-1陽性、陰性のTNF阻害剤使用患者の比較

| | Negative (n=200) | Positive (n=12) | p-value |
|---|---|---|---|
| Age | 59 (16) | 69 (8.3) | 0.006 |
| Female, % | 171 (85.5) | 12 (100) | |
| Disease duration (months) | 69 (158) | 99 (127) | 0.27 |
| Disease activity | | | |
| CRP (mg/dL) | 0.87 (2.3) | 3.8 (1.8) | 0.0029 |
| ESR (mm/60min) | 55 (42) | 83 (28.5) | 0.013 |
| DAS28-ESR | 5.08 (1.9) | 6.36 (0.7) | 0.003 |
| DAS28-CRP | 4.07 (1.8) | 5.45 (0.9) | 0.0042 |
| Treatment | | | |
| Methotrexate | 8.9 (3.1) 63 | 8.6 (2.7) 53 | 0.58 |
| Predonisolon | 5.5 (3.7) 52 | 6.3 (3.3) 73 | 0.12 |

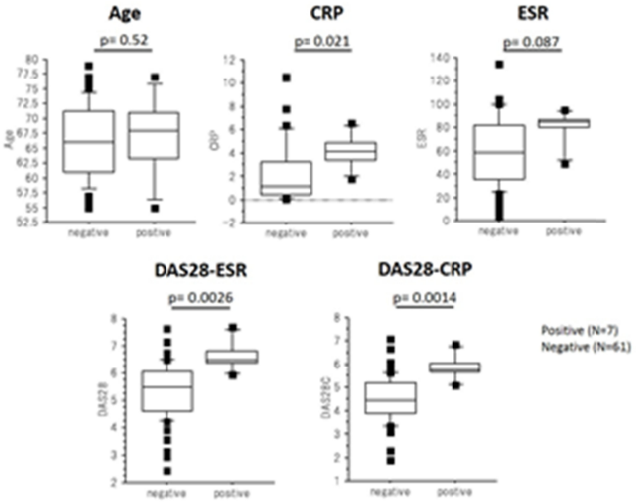
These data was expressed by median with IQR, Mann-Whitenу test and Fisher exact test was used.

図1：炎症及び病勢マーカーの比較



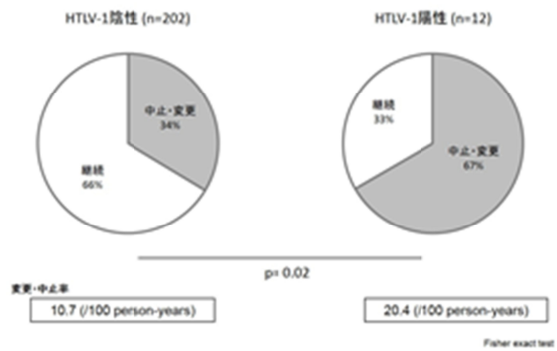

このHTLV-1陽性患者の関節リウマチの病勢マーカーが交絡因子による影響を受けていないかどうか確認するために、女性、年齢が54歳から80歳、エタネルセプトの投与を受けている患者68名に限って検討を行った。しかしその結果でも炎症マーカーであるCRPや赤沈、DAS28-ESR、DAS28-CRPのような病勢を表すマーカーがHTLV-1陽性患者で有意差をもって高値であることが示された（図２）。

図2：HTLV-1陽性、陰性のTNF阻害剤使用患者の比較
（年齢、性別、使用薬剤調整後）




３）治療効果に対する影響
今回の後方視的検討では関節リウマチに対する生物学的製剤の奏功率を検討することが困難であったため、TNF阻害剤の中止、変更をエンドポイントとしてHTLV-1陽性患者202名と陰性患者12名で比較を行った（図３）。

図3：HTLV-1陽性、陰性のTNF阻害剤使用患者の中止・変更率の比較

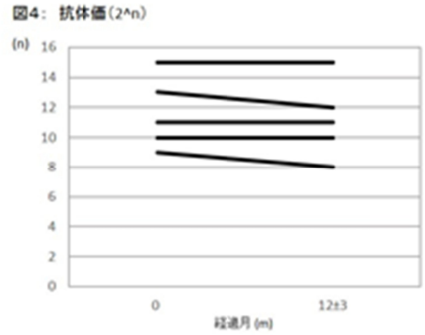



その結果、中止・変更率は陰性患者の34%に対して陽性患者では67%と頻度が高かった。観察期間が異なることの影響を排除するために100人年あたりで検討したところ、陰性患者の10.7に対して陽性患者では中止・変更率が20.4とやはり有意に頻度が高かった。

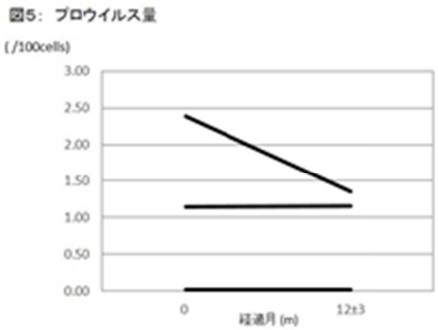
４）ウイルスマーカーの経時的変化
TNF阻害剤の投与を受けたHTLV-1陽性関節リウ

マチ患者のうち、おおよそ12カ月（前後3カ月）の経時的観察が可能であった患者について血清抗体価、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。

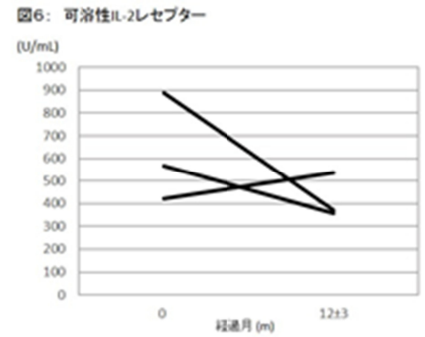
（１）抗体価（図４）： 患者 7 名において PA 法を用いて測定した抗体価の中央値は初回検体が 2^11、12 カ月後も 2^11 であり変化がなかった。




（２）プロウイルス量（図５）：リアルタイムPCR法を用いて測定したPBMC100細胞中のプロウイルス量の中央値は初回検体が1.14、12カ月後が1.16であり、不変であった。




（３）可溶性IL-2レセプター（図６）：3名において測定した血清中の可溶性IL-2レセプターの中央値は初回検体が568IU/L、12カ月後が372IU/Lであり、有意ではないが低下傾向であった。




D．考察

生物学的製剤投与を受けていた関節リウマチ患者数は239名のHTLV-1陽性率は6.3%であり、これまでの報告同様、献血者の様な健康人集団に比して高い傾向を示した。

TNF阻害剤の投与開始時のHTLV-1陽性、陰性患者の臨床的比較では、HTLV-1陽性患者は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、DAS28-ESR、DAS28-CRPのような病勢を表すマーカーも高かった。年齢や性別、薬剤の影響を考慮して、これらの因子をそろえた患者においても比較したが、同用の結果が得られ、HTLV-1陽性患者の病勢が強いというこれまでの結果を支持する所見であった。

HTLV-1陽性関節リウマチ患者におけるウイルスマーカー（抗体価、プロウイルス量）及びT細胞活性化マーカーである可溶性IL-2レセプターの約12カ月での変化について検討した。少数例の検討ではあるが、抗体価、プロウイルス量は不変であり、可溶性IL-2レセプターはやや低下する傾向を示した。対象となった関節リウマチ患者はメトトレキサートを含む抗リウマチ薬やTNF阻害薬を主とした生物学的製剤で治療中の患者であったため、免疫抑制状態と考えられ、抗体価には治療による影響もありうると思われた。ATLの発症危険因子である可能性が想定されているプロウイルス量については12カ月の観察期間では有意な変化がなかった。またATL患者で増加することが知られている可溶性IL-2レセプターについては有意の変化は見られなかった。さらに今回の対象となったHTLV-1陽性患者において、臨床的にもATL発症を疑わせる所見はなかった。今後さらに症例数を増やして検討を続ける予定である。

E．結論

HTLV-1高浸淫地域である宮崎県における関節リウマチ患者の検討では、HTLV-1抗体陽性率は高く、陽性患者はリウマチの治療開始前の病勢が強かった。これはこれまでの結果をサポートする所見であった。HTLV-1感染者のバイオマーカーである抗体価、プロウイルス量及び可溶性IL-2レセプターの治療中の約12カ月での変化について検討したところ、抗体価、プロウイルス量に変化はなく、可溶性IL-2レセプターはやや低下傾向であった。これらの所見から、関節リウマチ治療中のHTLV-1陽性患者においてATL発症の危険性が増大していることを示唆する所見はないと考えられた。今後、現在行っている治療効果についての評価も総合してHTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の参考となる情報提供を行う予定である。

G．研究発表

【総説】

1)岡山昭彦．HTLV-1 感染と自己免疫疾患における clinical questions．臨床免疫・アレルギー科．2014; 62(6):686－691．

2)Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Takajo I, Hashiba Y, Kai Y, Nagatomo Y, Okayama A. Treatment with anti-tumor necrosis factor biologics agents in human T-lymphotropic virus type 1 positive patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2014;66:788-92. doi: 10.1002/acr.22205.

【学会発表】

1）梅木一美，橋倉悠輝，山本成郎，岡山昭彦．高感度 PCR 法および Line Immunoassy による HTLV-1 抗体陽性の確認．第 1 回日本 HTLV-１学会学術集会．2014．東京都

2）橋倉悠輝，梅木一美，山本成郎， 長谷川寛雄，柳原克紀，岡山昭彦．MT-2 細胞株の HTLV-1 プロウイルスの組み込み部位および内部構造の多様性．第 1 回日本 HTLV-１学会学術集会．P-14．2014．東京都

3）Okayama A, Iwanaga M, Sagara Y, Hidaka T, Umekita K, Nakano K, Watanabe T, Yamano Y, Horai Y, Nakamura H, Kawakami A. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Biomarkers in Patients with Rheumatoid Arthritis. 2014 ACR/ARHP ANNUAL MEETING. 2014. Boston

4）梅木一美，橋倉悠輝，山本成郎， 岡山昭彦．HTLV-1 抗体確認試験としての Line Immunoassay の有用性．第 61 回日本臨床検査医学会学術集会.2014．福岡市

5）Okayama A. HTLV-1 infection and associated diseases. Seminar in Department of Immunology and Infectious Diseases, HSPH. 2014. Boston

6）岡山昭彦，HTLV-1 感染症と慢性炎症性疾患．京都大学ウイルス研究所セミナー．2014.京都市

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

# HAMに対する経口プロスルチアミン療法の有効性の検討

## ― 排尿機能を中心に ―

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
共同研究者　　松尾朋博、長崎大学・院・腎泌尿器病態学

**研究要旨：**

HTLV-1関連脊髄症(HAM)患者では運動障害のみならず、排尿障害をも併発する。一般的に頻尿や尿意切迫感に代表される過活動膀胱症状が強く出現し、その重症度は患者のQuality of Lifeに多大なる影響を及ぼす。われわれは以前より、経口プロスルチアミン内服療法がHAMによる運動障害のみならず排尿障害においても有効である可能性を報告してきた。今回、特に過活動膀胱症状を有した患者を対象に経口プロスルチアミン内服療法の効果を検討した。

症例は以前報告した24例のうち過活動膀胱に合致したHAM患者16例。過活動膀胱症状質問票(OABSS)による自覚症状、尿流動態検査による他覚症状、および最近過活動膀胱で注目されている、尿中バイオマーカー(Nerve Growth Factor, Adenosine triphosphate)を治療前後で比較検討した。その結果、治療によりOABSSの改善を認め、また、尿流動態検査上、最大膀胱容量の改善、排尿筋圧の上昇をみた。さらに、尿中バイオマーカーの低下を認めた。

以上より、HAM患者に併発した過活動膀胱に対して経口プロスルチアミン内服療法は有効であることが示唆された。今後、効果発現の機序に関して検討する必要がある。

## A．研究目的

HTLV-1関連脊髄症(HAM)はHTLV-1感染者の極一部にしか発症しないものの、一旦発症すれば、そのほとんどが慢性進行性である。下肢運動機能障害と膀胱機能障害によって、日常生活動作およびQuality of Life(QoL)が著しく阻害されるため、一刻も早い本疾患に対する治療法の確立が切望されている。現在、HAMに対する治療法としては副腎皮質ホルモンやインターフェロンーαなどによる免疫修飾療法が主流であるが、長期に亘る治療を必要とする本疾患であるが故に、その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HTLV-1感染細胞に対してアポトーシスを誘導できるビタミンB1誘導体の一つである経口プロスルチアミン(アリナミン®)内服療法により、運動障害のみならず排尿障害をも改

善することを見出した。HAMに随伴した排尿障害に関しては夜間頻尿や尿意切迫感をはじめとした過活動膀胱症状(OAB)が患者のQoLに大きく影響する。最近、神経伝達物質であるNerve growth factor(NGF) や Adenosine triphosphate(ATP)の過剰発現が過活動膀胱における症状の重症度と相関があり、抗コリン薬をはじめとする頻尿改善薬の投与により、頻尿の改善とともにこれらの尿中バイオマーカー産生もコントロールされることがわかっている。そこで、今回以前報告した24例において、過活動膀胱症状を有した患者16名に対し、経口プロスルチアミン投与前後での尿流動態検査および尿中バイオマーカーであるNGFおよびATPを測定し、比較検討したので報告する。

**B. 研究方法**

**1) 対象：** 以前報告した HAM 患者 24 例のうち過活動膀胱症状質問票(Overactive Bladder Symptom Score; OABSS)で過活動膀胱に合致(質問 3：尿意切迫感が 2 点以上、合計スコア：3 点以上)した患者 16 名(女性 13 名：男性 3 名)を対象とした。年齢は 31～80 歳(平均 61.5 歳)、罹病期間は 3～45 年であった。自己導尿施行患者は 9 名であった。表 1 に患者プロファイルを示す。

表1. 患者背景

| 症例 | 性別 | 年齢(歳) | 罹患期間(年) | 自己導尿 |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 女 | 80 | 23 | + |
| 2 | 女 | 71 | 45 | + |
| 3 | 男 | 76 | 23 | - |
| 4 | 男 | 64 | 11 | - |
| 5 | 女 | 53 | 7 | + |
| 6 | 女 | 67 | 3 | + |
| 7 | 女 | 64 | 16 | + |
| 8 | 女 | 68 | 12 | - |
| 9 | 女 | 62 | 12 | + |
| 10 | 女 | 78 | 18 | + |
| 11 | 女 | 46 | 22 | - |
| 12 | 女 | 60 | 34 | + |
| 13 | 女 | 62 | 9 | + |
| 14 | 女 | 46 | 26 | - |
| 15 | 女 | 31 | 7 | - |
| 16 | 男 | 56 | 16 | - |
| 平均±SD | | 61.5±13.0 | 17.8±10.9 | |

**2) 薬剤投与：**カプセル化経口プロスルチアミン(登録商標　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(表 2)：**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。

**＜自覚症状の評価項目＞**

a) OABSS

**＜尿中バイオマーカー＞**

a) 尿中 NGF/Crea

b) 尿中 ATP/Crea

**＜他覚症状の評価項目＞**

a) 尿流動態検査 Urodynamic study(UDS)

表2. 本試験のプロトコール

| 評価項目 | 0W | 4W | 8W | 12W |
|---|---|---|---|---|
| 過活動膀胱症状質問票 | ● | – | – | ● |
| 尿中 NGF/Crea | ● | – | – | ● |
| 尿中ATP/Crea | ● | – | – | ● |
| 尿流動態検査 | ● | – | – | ● |
| 有害事象 | ● | ● | ● | ● |

NGF; Nerve growth factor
ATP; Adenosine triphosphate

**（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。

**C. 研究結果**

**1) 自覚症状の変化：OABSS**

表 3 に示すように自覚症状の評価項目である OABSS の合計スコアは有意に改善しており(P＝0.0035)、夜間頻尿と尿意切迫感の項目で、有意に治療後に改善していた。16 名中 12 名で

表3. OABSSの変化

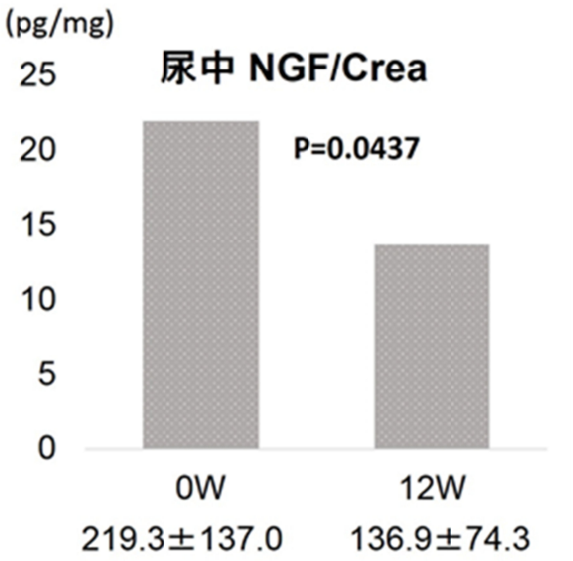
| | 0W | 12W | P value |
|---|---|---|---|
| Q1. 昼間頻尿 | 0.7 ± 0.5 | 0.4 ± 0.5 | 0.0679 |
| Q2. 夜間頻尿 | 2.4 ± 1.3 | 1.6 ± 1.0 | 0.0284 |
| Q3. 尿意切迫感 | 3.1 ± 0.9 | 1.6 ± 1.5 | 0.0013 |
| Q4. 切迫性尿失禁 | 1.8 ± 1.4 | 1.4 ± 1.4 | 0.2721 |
| 合計スコア | 7.9 ± 2.4 | 5.2 ± 3.6 | 0.0035 |

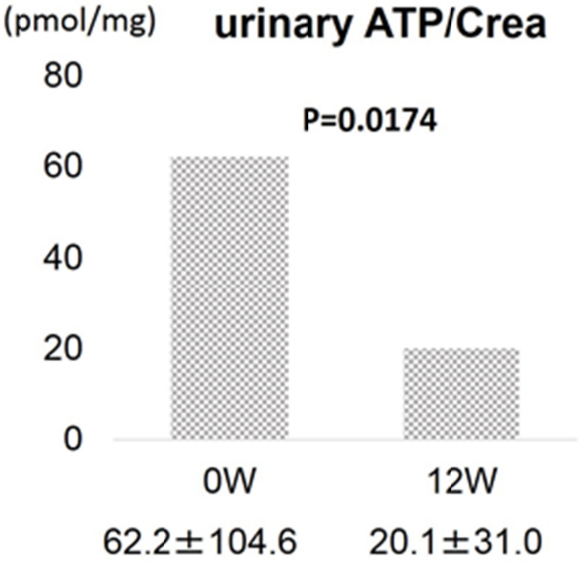
OABSS が改善していた(P＝0.0035)

**2) 尿中バイオマーカーの変化(図 1)**

尿中バイオマーカーである、尿中 NGF/Crea、尿中 ATP/Crea の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。

図1. 尿中バイオマーカーの変化

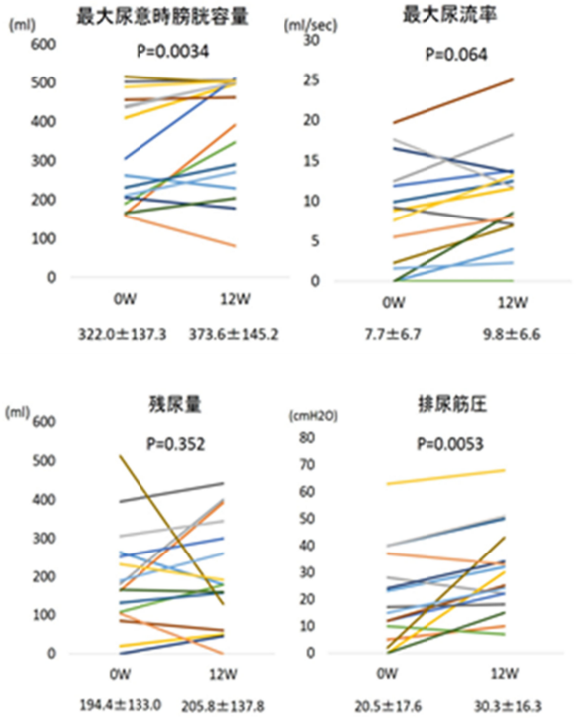



**3) 尿流動態検査(UDS)における変化：**

UDS では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±137.3ml から 373.6ml±145.2ml へ、排尿筋圧は 20.5±17.6cmH20 から 30.3±16.3cmH20 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±6.7ml/sec か

図2. 尿流動態検査所見




ら 9.8±6.6ml/sec へ改善傾向を示していた。

また、HAM 患者の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。

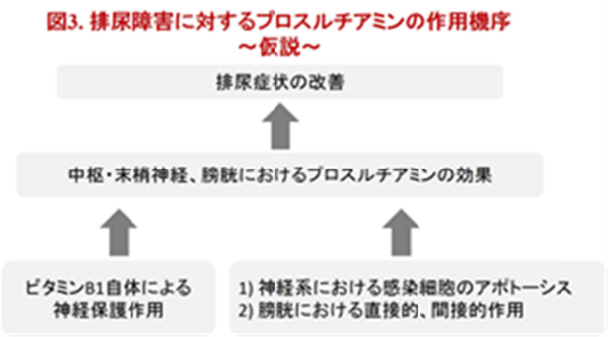
**4) 安全性について：**有害事象の発現はなく、すべての症例で試験は完遂できた。

**D. 考察**

われわれは以前より、HAM に対するプロスルチアミン経口薬による治療の有効性と安全性を示してきた。この中で運動機能のみならず、排尿機能に関しても自他覚症状とも改善していることを見出した。特に排尿機能に関して、HAM 患者では夜間頻尿や尿意切迫感をメインとした蓄尿症状が中心の症状であるが、プロスルチアミン経口投与により有意に改善していた。このことが今回、排尿機能を中心としたプロスルチアミンの効果を検討する動機となった。

以前の報告の 24 例の検討で OABSS を使用し、OAB と診断された 16 例を対象とした。プロスルチアミン内服投与にて 12 例で OABSS の合計スコアの改善を認めた。項目別比較においても、一般的な OAB 患者で、QOL にもっとも影響があるとされる夜間頻尿や、尿意切迫感が有意に改善していた。UDS を用いた他覚所見では、42.9%で DO が消失し、最大尿意時膀胱容量の改善を認めた。排尿筋圧の上昇、60%の症例で DSD が消失した。このことはプロスルチアミン経口療法によって、排尿機能に関して、蓄尿症状および排出症状をも改善することを示唆するものである。また、過活動膀胱患者に最近有用な尿中バイオマーカーである尿中 NGF/Crea、ATP/Crea ともプロスルチアミン投与後有意に低下していた。

この結果より、HAM の主要な病巣として、胸髄側索であり、同部位にプロスルチアミンが作用し、自他覚所見における蓄尿症状の改善を見た可能性は高い。しかしながら、17.8 年と比較的長い平均罹病期間の患者集団においては排尿筋圧の上昇を見たのは特筆すべき点である。プロスルチアミンの排尿障害に対する作用機序の仮説を図 3 に示す。




元来プロスルチアミンはビタミン B1 の組織あるいは細胞移行を良くするために創薬されたものである。ビタミン B1 自体による神経保護作用による効果はあると考えられるが、今回の研究により、脊髄組織内あるいは膀胱組織内に移行したプロスルチアミンが組織レベルで効果を発揮している可能性も十分考えられる。いずれにせよ今後、この点については詳細な解析が必要である。通常、HAM 患者における蓄尿障害には抗コリン薬をはじめとした内服薬が、排出困難に関しては、薬剤療法で効果不十分であれば間歇的自己導尿が必要になってくる。抗コリン薬は便秘や口渇といった、HAM 患者に特有な全身合併症の増悪に加担する可能性もあり、また間歇的自己導尿に関しても患者 QoL の悪化の原因になる可能性がある。プロスルチアミンは副作用がほとんどなく、HAM 患者の排尿障害に関しても有効な薬剤である可能性がある。

以上、HAM に対する新規治療法としての経口プロスルチアミン療法の有効性と安全性を報告した。プロスルチアミンについては既に安全性も確立され、長期間に亘る使用にも十分に耐えうる薬剤であり、HAM の新しい治療薬として開発可能な薬剤と考えられる。

## E. 結論

HAM に対するプロスルチアミン経口薬 12 週間投与による治療の有効性と安全性が示された。膀胱機能においても著明な改善が得られた。このことはプロスルチアミン経口薬は 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を示していると考えられる。今後は HAM に対する治療薬としての認可・承認を見据えた case-control study を必要としている。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T, Horai Y, Nakashima Y, Arima K, Nakamura T, Koji T, Kawakami A. Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by HTLV-I that induces the niche of the salivary glands of Sjögren's syndrome patients. Arthritis Rheumatol. 2015;in press.

2) Nakamura T, Satoh K, Nakamura H, Yamasaki H. Intracellular cyclic adenosine monophosphate regulates the efficiency of intercellular transmission of human T-lymphotropic virus type I. Clin Exp Neuroimmunol. 2014;5:209-215.

3) Nakamura T, Satoh K, Fukuda T, Kinoshita I, Nishiura Y, Nagasato K, Yamauchi A, Kataoka Y, Nakamura T, Sasaki H, Kumagai K, Niwa M, Noguchi M, Nakamura H, Nishida N, Kawakami A. Pentosan polysulfate treatment ameliorates motor function with increased serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 in HTLV-1 associated neurologic disease. J Neurovirol. 2014;20:269-277.

4) 中村龍文: 痙性対麻痺（HAMを含む）. 今日

の治療指針：897-899，2015，医学書院．

**2．学会発表**

（国内学会）

1) 松尾朋博、中村龍文、大庭康司郎、望月保志、宮田康好、酒井英樹：プロスルチアミン経口薬により HTLV-1 関連脊髄症に随伴した過活動膀胱患者の症状は軽快し、尿中バイオマーカーも低下した. 第 21 回日本排尿機能学会、2014 年 9 月、岡山

2) 中村龍文：HTLV-I 関連脊髄症に対する新しい治療戦略の開発に向けて．合同シンポジウム「感染と神経免疫」、第 19 回日本神経感染症学会/第 26 回日本神経免疫学会　合同学術集会、2014 年 9 月、石川．

(国際学会)

1) Matsuo T, Nakamura T, Miyata Y, Ohba K, Sakai H: Oral administration of prosultiamine improved the symptoms in patients with overactive bladder associated with HTLV-1-related myelopathy/tropical spastic paraparesis, and also reduced urinary biomarkers. International Continence Society 2014, Rio de Janeiro, Brazil

2) Matsuo T, Nakamura T, Ohba K, Miyata Y, Sakai H: Oral administration of prosultiamine results in symptom improvement in patients with overactive bladder due to HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. XII International Symposium of HTLV in Brasil, 2014 Dec. Sao Pauro, Brasil

3) Tatsufumi Nakamura. Perspectives of HAM/TSP treatment. XII International Symposium of HTLV-I in Brazil. Dec, 2014, São Paulo, Brazil.

**H．知的財産権の出願・登録状況**

**（予定を含む。）**

**1．特許取得：**

**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**

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

# HTLV-1 関連脊髄症の疾患活動性と発症年齢の関係

研究分担者　氏名　　：髙嶋博
所属機関：鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学
職名　　：教授

研究要旨： 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限局した痙性脊髄麻痺を来す疾患である。HAM の発症はそのピークは 40 歳台から 50 歳台と報告されている。HTLV-1 感染はその多くが母児感染であると考えられているが、感染から発症までなぜそれほどの期間を要するのか、なぜわずか 3%前後の HTLV-1 キャリアにしか発症しないのか依然不明である。母児感染と水平感染では 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。今回我々は連続入院 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 患者の特徴を明らかにすることで、水平感染による HAM 患者の存在、重篤な臨床経過の存在を検討する試みを行った。結果、女性患者の発症年齢は男性と比べて高くないことが明らかとなった。また、女性の HAM が重篤であるという傾向も臨床経過を比較する限りでは男性と差が無かった。

## A. 研究目的

HAM は HTLV-1 ウイルスに感染したヒトの 3%前後に発症するウイルス性脊髄炎であり、HAM の発見以来、HAM の臨床症状は詳細に報告されてきた。その主な症状は、①痙性脊髄麻痺（100%）、②排尿障害（93%）、③軽度の感覚障害（53%）、④下半身の発汗障害などであり、胸髄を中心とする慢性脊髄炎の症状としてとらえられている。

一方、HAM の発症はそのピークは 40 歳台から 50 歳台と報告されている。また、高齢発症の HAM 患者は進行が早いことが経験的に知られているほか、Nakagawa らの報告でも指摘されている。HAM の臨床症状については今までに多くの報告があるが、臨床症状の進行具合は個人によってかなり差があり、どのような患者が進行しやすいかその特徴について未だ不明である。

HTLV-1 感染はその多くが母児感染であると考えられているが、感染から発症までなぜそれほどの期間を要するのか、なぜわずか 3%前後の HTLV-1 キャリアにしか発症しないのか、なぜ女性に多いのかいづれも依然不明である。輸血後間もない HAM 発症の報告は、母乳感染における乳児の免疫反応と、後天的に感染した場合の免疫反応の違いを示唆している可能性があるが、母児感染と水平感染の違いが HAM の発症や臨床症状に差を生じさせているのか不明である。また、HAM の進行速度やその特徴について男女別に多数症例を用いて比較検討した報告もない。そこで、今回我々は連続入院 HAM 患者 124 名の臨床データを、男女別あるいは臨床症状の違いで比較することでそれらの関連性について検討

した。

## B. 研究方法

過去十年間に鹿児島大学病院に入院した連続入院HAM患者124例についてカルテを用いてその臨床症状を解析した。

## （倫理面への配慮）

患者情報は収集にあたり全て匿名化され、それ以外に使用することのないセキュリティ対策の施された専用のPCに保存される。患者のカルテ情報を用いた後方視研究であり、患者の同意は不要である。本研究は鹿児島大学のIRBによって認可されている。

## C. 研究結果

### 1．対象患者背景

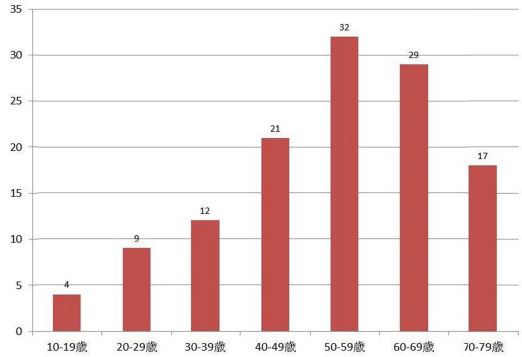
*対象患者背景*

| 男/女 | 31/93 |
|---|---|
| 年齢<br>(mean ± s.d., range) | 61.8 ± 12.5<br>(15-83) |
| 発症時年齢<br>(mean ± s.d., range) | 51.6 ±15.9<br>(13-78) |
| 観察期間<br>(mean ± s.d., range) | 10.2 ± 9.6<br>(0-45) |

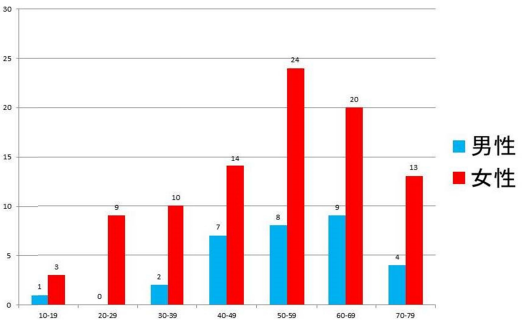
### 2．男女別患者背景

| | 男性 (N=31) | 女性 (N=93) | P |
|---|---|---|---|
| 年齢<br>(mean ± s.d., range) | 62.7 ± 12.5 | 61.5 ± 12.6 | NS |
| 発症年齢<br>(mean ± s.d., range) | 54.8±13.7 | 50.6±16.5 | NS |
| 観察期間<br>(mean ± s.d., range) | 7.9 ± 8.8 | 11.0 ± 9.8 | 0.129 |

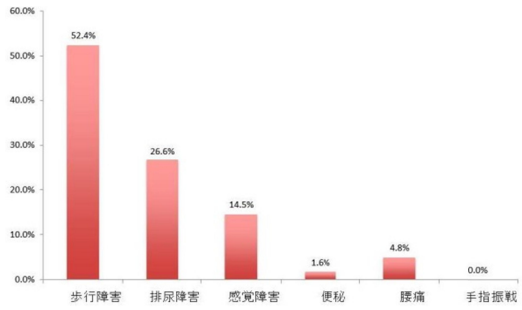
### 3．発症年齢



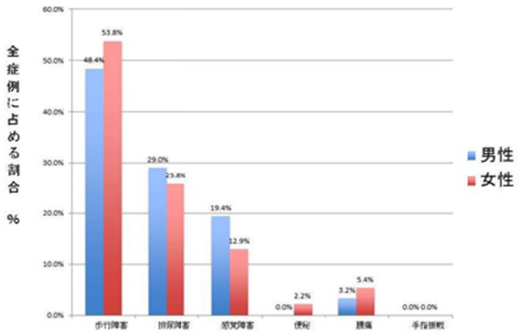

### 4．男女別にみた発症年齢




### 5．初発症状




### 6．男女別にみた初発症状



## 7．男女別の検査値の比較

| Number of patients | | All (N=132) | Male (N=32) | Female (N=100) | P |
|---|---|---|---|---|---|
| Anti-HTLV-1 titer* | Serum (mean ± s.d., range) | 31,095 ± 36,507 (256-131,072) (N=117) | 27,400 ± 33,200 (N=29) | 32,312 ± 37,633 (N=88) | NS |
| | CSF (mean ± s.d., range) | 631 ± 1240 (4-8,192) (N=119) | 582 ± 1,074 (N=29) | 647 ± 1,294 (N=90) | NS |
| CSF test | Cell count (/mm3) (mean ± s.d., range) | 5.6 ± 10.2 (1-82) (N=114) | 8.0 ± 17.0 (N=29) | 4.7 ± 5.2 (N=85) | NS |
| | Protein (mg/dl) (mean ± s.d., range) | 42.1 ± 19.1 (18-127) (N=113) | 48.1 ± 21.9 (N=29) | 39.9 ± 17.7 (N=84) | 0.046 |
| | Neopterin (pmol/ml) (mean ± s.d., range) | 36.3 ± 54.2 (3.0-321.7) (N=39) | 38.7 ± 18.6 (N=8) | 35.7 ± 60.4 (N=31) | NS |
| HTLV-1 Proviral load (copies/104 PBMC), (mean ± s.d., range) | | 939 ± 1689 (3-13,329) (N=109) | 971 ± 1,189 (N=27) | 928 ± 1,829 (N=82) | NS |

* Particle Aggregation Method. Data is shown as mean value ± s.d. (range), sample number.

## 8．急速進行例の割合

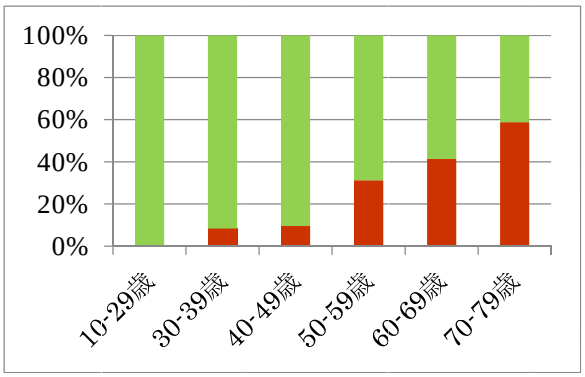
**急速進行とは：2年間の間にOMDSで3段階以上進行した患者**

| | N=124 |
|---|---|
| 全体における急速進行例の割合 | 35 (28.2%) |
| 発症から車椅子までの年数 (mean ± s.d., range) | 1.5 ± 0.9 (N=13) |

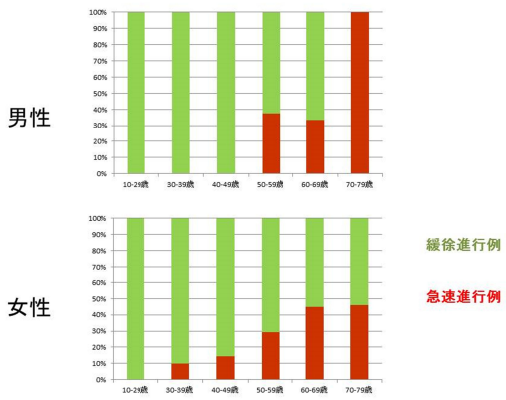
## 9．男女別にみた急速進行の割合

| | 男性 (N=31) | 女性 (N=93) | P |
|---|---|---|---|
| 急速進行群 | 10 (32.3 %) | 25 (26.9%) | NS |
| 納の運動機能障害度 mean, median, range | 5.0, 5.0 (2-9) | 5.4, 5.0 (0-11) | NS |
| Grade 6以上 | 9 (29.0%) | 29 (31.2%) | NS |
| 観察期間 (mean ± s.d., range) | 7.9 ± 8.8 | 11.0 ± 9.8 | 0.129 |
| 発症から車イスまでの年数 (mean ± s.d., range) | 9.8 ± 7.9 (N=9) | 10.0 ± 11.2 (N=29) | NS |

## 10．年齢による急速進行例の割合の増加




## 11．男女別に見た年齢別急速進行例の割合



12. 急速進行例と緩徐進行例の比較

| | 急速進行群 | 緩徐進行群 | P |
|---|---|---|---|
| HTLV-1抗体価 (PA法) | | | |
| 血清中抗体価 (mean ± s.d., range) | 31,894 ± 36,845 (N=34) | 30,608 ± 35,965 (N=75) | NS |
| 髄液中抗体価 (mean ± s.d., range) | 1,251 ± 1,800 (N=34) | 416 ± 852 (N=77) | 0.014 |
| Provirus量 (copies/$10^4$PBMC) (mean ± s.d., range) | 370 ± 327 (N=32) | 1,245 ± 2,046 (N=69) | <0.001 |
| 髄液 | | | |
| 細胞数 (/$mm^3$) (mean ± s.d., range) | 11.6 ± 16.6 (N=34) | 3.2 ± 3.5 (N=75) | <0.001 |
| 蛋白 (mg/dl) (mean ± s.d., range) | 55.3 ± 24.3 (N=34) | 36.7 ± 13.0 (N=75) | <0.001 |
| ネオプテリン (pmol/ml) (mean ± s.d., range) | 74.9 ± 107.9 (N=8) | 27.4 ± 23.4 (N=27) | 0.255 |

結果のまとめ

- HAM 連続 124 症例の男女比はおよそ 1:3 と女性が多かった。
- 男女の発症年齢は有意差がなくむしろ男性が高い傾向が見られた。
- 年齢別にみた傾向でも女性がより高齢で発症をしている傾向はなかった。
- 発症年齢が高くなるにつれ急速に進行する患者が増加した。
- 急速進行例は男女どちらにも同じ程度見られ、むしろ男性に多い傾向が見られた。
- 年齢別に見た急速進行例の割合を男女別に比較しても女性高齢者がより急速進行例が多いことはなかった。むしろ男性高齢者のほうが急速進行例が多い傾向がみられた。
- 急速進行群は、緩徐進行群と比べ血清中 HTLV-1 抗体価に差はなかったが、髄液中細胞数、蛋白濃度、髄液中 HTLV-1 抗体価が高く、末梢血中 HTLV-1PVL が逆に低かった。

## D. 考案

HTLV-1 の感染は母児感染が基本とかんがえられてきたが、最近水平感染による感染の関与が問題視されるようになってきた。母児感染と、輸血感染や水平感染では非感染者の免疫学的寛容に大きな差があることが想像される。よって性行為感染による水平感染は、女性発症者をより増やし、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、今回の検討で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）、いづれにも男女の差は見られなかった。

## E. 結論

閉経後以降の水平感染による女性感染者が、HAM の発症を増加させることを間接的に示しうる結果は得られなかった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表


1. Furukawa Y, Hashiguchi T, Minami R, Yamamoto M, Takashima H. Exacerbation of microcytic anemia associated with cessation of anti-retroviral therapy in an HIV-1-infected patient with beta thalassemia. J Infect Chemother. 2014 Jun;20(6):387-9.
2. Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H. Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. PLOS ONE. 2014;9(5):e86144.
3. Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, Takashima H, Watanabe O, Fukata Y, Fukata M.Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. J Neurosci. 2014;34(24):8151-63.
4. Saito M, Tanaka R, Fujii H, Kodama A, Takahashi Y, Matsuzaki T, Takashima H, Tanaka Y. The neutralizing function of the anti-HTLV-1 antibody is essential in

preventing in vivo transmission of HTLV-1 to human T cells in NOD-SCID/¿cnull (NOG) mice. Retrovirology. 2014;11(1):74.
5. Maeda K, Idehara R, Hashiguchi A, Takashima H. A family with distal hereditary motor neuropathy and a K141Q mutation of small heat shock protein HSPB1. Intern Med. 2014;53(15):1655-8.
6. Hashiguchi A, Takashima H et al. Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs J Peripher Nerv Syst. In press
7. Eiji Matsuura, Ryuji Kubota, Yuetsu Tanaka, Hiroshi Takashima and Shuji Izumo. Visualization of HTLV-1 Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. J Neuropathol Exp Neurol. 2015 ;74(1):2-14.
8. **松浦英治　髙嶋博** HTLV-1 **関連脊髄症　別冊** BIO Clinica **慢性炎症と疾患** 3(1), p.29-35, 2014 **年**
9. **松浦英治 出雲周二** HTLV-1 associated myelopathy (HTLV-1 **関連脊髄症**; HAM)**－日常臨床における** HTLV-1 **の理解と** HAM **診断のピットフォール－脊椎脊髄ジャーナル** 27(8), p.747-753, 2014 **年**

**２．学会発表**

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, 髙嶋 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, 松﨑敏男, 渡邊 修, 久保田龍二, 出雲周二, 髙嶋 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, 髙嶋 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. **次世代シークエンサーによる** 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, 髙嶋 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, 松﨑敏男, 渡邊 修, 久保田龍二, 出雲周二, 髙嶋 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)**

**H. 知的財産権の出願・登録状況**

1. **特許取得：なし**
2. **実用新案登録：なし**
3. **その他：なし**

厚生労働科学研究委託業務（難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)）
分担研究報告書

# HTLV-1 感染細胞における表面分子の探索

研究分担者　久保田龍二　鹿児島大学大学院医歯学総合研究科難治ウイルス研

**研究要旨**

HAM では HTLV-1 プロウイルス量が高いが、流血中の感染細胞はウイルス蛋白をほとんど産生しないため感染細胞の同定は困難である。生体内 HTLV-1 感染細胞特異的分子が同定されれば、臨床的に症状の把握や治療効果判定に有用であると考えられる。我々は末梢血リンパ球を短時間培養後、表面に発現した Env 蛋白を検出することで生きた感染細胞を同定する方法を確立した。この方法を用いて感染細胞特異的表面分子を同定することを目的とした。HAM 患者および HTLV-1 非感染者の末梢血リンパ球を短時間培養後、抗 Env 抗体を用いて感染細胞を同定した。感染 CD4+Env+細胞を分取し RNA を抽出後、マイクロアレイ解析を行った。確認試験を行い、生体内 HTLV-1 感染細胞に比較的特異的表面分子である IL2RA、CCR4、CADM1 を同定した。しかし、これらは過去に報告された分子であった。また、これらの分子は非感染細胞にも低頻度であったが発現を認めた。今後、生体内 HTLV-1 感染細胞により特異度の高い表面分子の同定が必要と考えられた。

## A. 研究目的

HAM では HTLV-1 プロウイルス量が高いが、流血中の感染細胞はウイルス蛋白をほとんど産生しないため感染細胞の同定は困難である。生体内 HTLV-1 感染細胞特異的分子が同定されれば、臨床的に症状の把握や治療効果判定に有用であると考えられる。現在までに感染細胞に比較的特異的な表面分子として、CD25、CCR4、CADM1 分子等が報告されているが、これらの分子は非感染正常細胞にも発現が認められ、より特異的な感染細胞特異的表面分子の同定が必要である。

我々は末梢血中 HTLV-1 感染細胞を短時間培養することで、表面に発現した Env 蛋白を検出することで生きた状態で感染細胞を同定する方法を確立した。この方法を用いて感染細胞を分離後マイクロアレイ解析を行い、感染細胞特異的表面分子を同定することを目的とした。

## B. 研究方法

2 例の HAM 患者および 4 例の HTLV-1 非感染者の末梢血リンパ球（PBMC)を用いた。PBMC を 18 時間培養後、抗 Env 抗体カクテルを用い感染細胞を同定した。Bio-Rad S3 セルソーターを用いて HAM 患者 PBMC より CD4+Env+細胞を分取

し、非感染者 PBMC より CD3+CD4+細胞を分取した。各検体より total RNA を抽出後、Agilent 社の 60K フォーマットスライドを用いてマイクロアレイ解析を行った。発現が亢進していた細胞表面分子の内、正常非活性化 T リンパ球に少量またはほとんど発現していない分子を選択し、先のマイクロアレイで用いたのとは別の 3 例の HAM 患者 PBMC および 3 例の非感染者 PBMC を非培養下で染色し、フローサイトメトリーにて細胞表面の発現を確認した。

（倫理面への配慮）

臨床検体採取にあたっては、インフォームドコンセントのもとに採血を行った。サンプルは匿名化して用いた。本研究は鹿児島大学倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

8 時間培養後の HAM 患者 PBMC の抗 Tax 抗体による細胞内染色による HTLV-1 感染細胞の検出と、18 時間培養後の細胞表面の Env 蛋白染色による感染細胞の検出を図 1 に示す。後者の方法で生きた状態の感染細胞の検出が可能となった。この条件でセルソーターを用い感染 CD4+Env+細胞を分取した（図 2）。また、非感染者の PBMC より CD3+CD4+細胞を分取した（図 2）。RNA 抽出後、マイクロアレイを行った。発現の標準化後、正常 CD3+CD4+リンパ球と比べ HAM 患者感染細胞で 2 倍以上発現が上昇している分子を抽出し 5563 遺伝子を同定した。この内、細胞表面に発現している分子を抽出し 131 遺伝子を得た。さらにこの内、細胞表面のレセプターや接着因子等を抽出し 86 遺伝子を同定した（表 1）。

この内で正常非活性化 T リンパ球には少量またはほとんど発現していない分子を 13 個選択し（TFRC、IL2RA、SDC4、CDH1、CCR4、ICAM4、DSCAML1、CADM1、CRTAM、4-1BB、PDL1、CD70、BTLA）、フローサイトメトリーを用いて、非培養 PBMC で発現の確認を行った。これらの表面分子の内、HAM 患者 CD4+リンパ球に比較的特異的に発現しているものは、IL2RA、CCR4、CADM1 であったが、HTLV-1 非感染の CD4+リンパ球にも IL2RA、CADM1 は 5%前後、CCR4 は 10%前後陽性であった（図 4）。

D. 考察

今回の研究では、生体内の HTLV-1 感染細胞に比較的特異的に発現している分子は IL2RA、CCR4、CADM1 であり、過去の報告と一致していた。しかし、目的である感染細胞により特異度の高い新たな表面分子の同定には至らなかった。今回の方法では感染細胞をウイルス蛋白を用いて同定するために短時間培養を行ったが、このことでウイルス遺伝子の活性化が起こり、活性化以前の生体内の感染細胞の状態と比べ、かなり多くの遺伝子の発現亢進が起こったものと考えられた。実際 SDC4 や CDH1 の様に培養後は高発現であっても、非培養の HAM 患者 PBMC ではほとんど発現を認めない分子も多数認めた（図 3）。ウイルス蛋白による多数の宿主遺伝子の発現増強のため、バックグラウンドが上昇し、生体内感染細胞に特異的な分子の同定を困難にして

いる可能性がある。今後は既に知られている比較的特異的に発現している分子である CCR4 や CADM1 をリードとし、培養しない状態での細胞でマイクロアレイ解析が必要と考えられた。

E．結論

末梢血中 HTLV-1 感染細胞を短時間培養することで、生きた感染細胞を検出できるようになった。マイクロアレイ解析では感染細胞に比較的特異的表面分子を 3 個同定した。しかし、非感染細胞にも低頻度であったが発現を認めた。感染細胞を非培養下でエンリッチしマイクロアレイ解析を行い、生体内 HTLV-1 感染細胞により特異性の高い表面分子の同定が必要と考えられた。

F．健康危険情報

特になし

G．研究発表

1．論文発表

1）Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H: Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis. PLoS One. 9(5):e86144, 2014

2）Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S. Visualization of HTLV-1-specific cytotoxic T lymphocytes in the spinal cords of patients with HTLV-1-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis. J Neuropath Exp Neurol.74(1): 2-14, 2015

2．学会発表

1）久保田龍二、松﨑敏男、高嶋　博、出雲周二：HAM における HTLV-1 HBZ 特異的 CTL の検出。第 55 回日本神経学会学術大会。2014 年 5 月　福岡

2）児玉大介、出雲公子、久保田龍二、松﨑敏男、高嶋　博、出雲周二：HTLV-1 感染細胞のウイルスアセンブリーは N-アセチルラクトサミンとガレクチン-3 である。第 55 回日本神経学会学術大会。2014 年 5 月　福岡

3）松浦英治、野妻智嗣、松﨑敏男、渡邊修、久保田龍二、出雲周二、高嶋　博：HAM 患者の筋力低下パターンの検討。第 55 回日本神経学会学術大会。2014 年 5 月　福岡

4）野妻智嗣、松浦英治、松﨑敏男、渡邊修、久保田龍二、出雲周二、高嶋博：エクソーム解析による HAM 疾患感受性遺伝子の探索。第 55 回日本神経学会学術大会。2014 年 5 月　福岡

5）久保田龍二、齊藤峰輝、高嶋　博、出雲周二：HAM における HTLV-1 抗原遺伝子変異と CTL 認識。第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2014 年 8 月、東京。

6）久保田龍二、松﨑敏男、高嶋　博、出雲周二：HTLV-1 HBZ 特異的 CTL

のエピトープ同定と HAM における検出。第 19 回日本神経感染症学会学術集会。2014 年 9 月、金沢

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

１．特許取得

なし。

２．実用新案登録

なし。

３． その他

特記事項なし。

**図 1. 短時間培養後の HAM 患者 PBMC の感染細胞検**

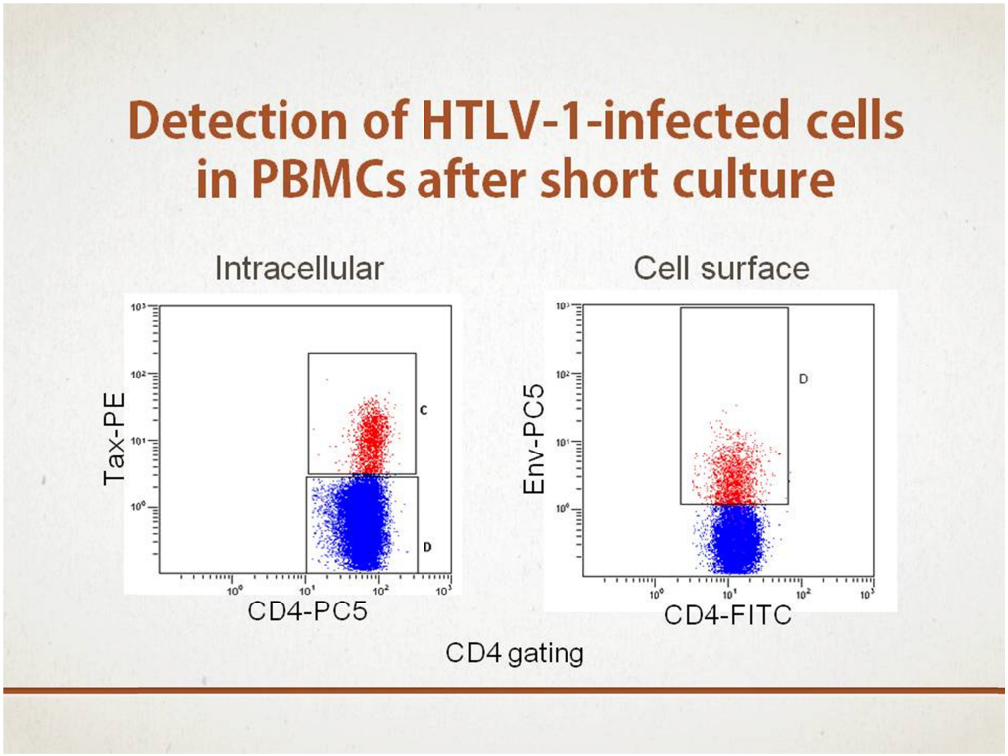



**図 2. Env 陽性感染細胞および非感染 CD3+CD4+細胞の分取**

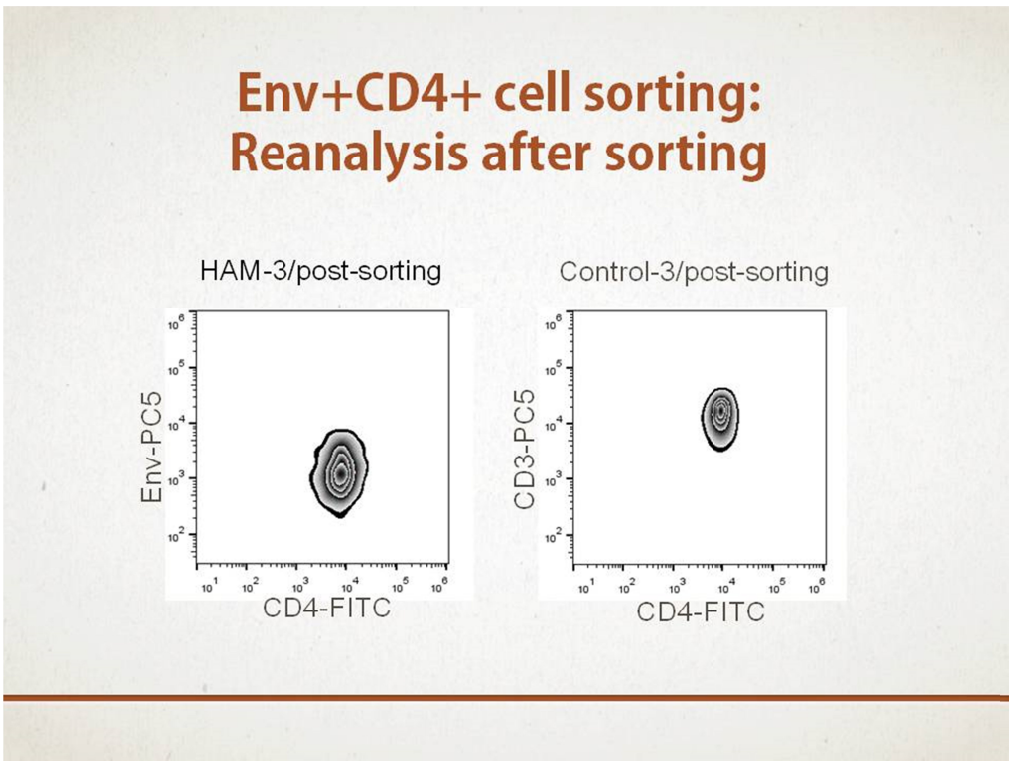


表 1. 培養後 HAM 患者感染細胞で正常細胞より 2 倍以上発現亢進している表面分子

| Gene Name | Systematic Name | Fold Change | Recital |
|---|---|---|---|
| **TNFRSF9** | NM_001561 | 1550.3 | 4-1BB; CD137 |
| **ADORA2B** | NM_000676 | 432.2 | |
| **TNFRSF18** | NM_148901 | 89.4 | GITR; CD357 |
| **TNFRSF8** | NM_001243 | 86.3 | CD30; Ki-1 |
| **TFRC** | NM_003234 | 73.5 | CD71 |
| **CADM1** | NM_014333 | 73.2 | TSLC1; SYNCAM |
| **ICAM1** | NM_000201 | 65.8 | CD54 |
| **TNFRSF4** | NM_003327 | 54.3 | OX40;CD134 |
| **CD274** | NM_014143 | 51.0 | CD274, PDL1 |
| **IL2RA** | NM_000417 | 44.9 | CD25 |
| **SDC4** | NM_002999 | 40.4 | SYND4 |
| **DSCAML1** | NM_020693 | 39.9 | |
| **CDH1** | NM_004360 | 38.1 | CD324 |
| **LRP1** | NM_002332 | 37.6 | CD91 |
| **CCR8** | NM_005201 | 36.5 | CDw198 |
| **ICAM4** | NM_022377 | 36.3 | CD242, LFA1 ligand |
| **CD83** | NM_004233 | 35.3 | CD83 |
| **IL12RB2** | NM_001559 | 29.7 | |
| **TNFSF9** | NM_003811 | 27.1 | CD137L; 4-1BB-L |
| **CD70** | NM_001252 | 26.2 | CD70, Ki-24 |
| **CRTAM** | NM_019604 | 18.8 | CD355, CADM1 receptor |
| **TNFSF11** | NM_003701 | 17.5 | CD254 |
| **MCAM** | NM_006500 | 17.4 | CD146; MUC18 |
| **ALCAM** | NM_001627 | 14.5 | CD166 |
| **SEMA7A** | NM_003612 | 14.4 | CD108 |
| **CD302** | NM_014880 | 12.2 | CD302 |
| **IL15RA** | NM_172200 | 10.7 | CD215 |
| **FGFR3** | NM_000142 | 10.4 | CD333 |
| **CD200** | NM_001004196 | 10.1 | CD200 |
| **CD82** | NM_002231 | 9.8 | CD82 |
| **OXTR** | NM_000916 | 8.9 | |
| **CCR6** | NM_031409 | 8.3 | CD196 |
| **CD9** | NM_001769 | 7.5 | CD9 |
| **IL21R** | NM_181078 | 7.4 | CD360 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **BTLA** | NM_181780 | 6.9 | CD272 |
| **TNFSF8** | NM_001244 | 6.5 | CD153 |
| **CD97** | NM_078481 | 6.4 | CD97 |
| **CCR4** | NM_005508 | 6.2 | CD194 |
| **CD69** | ENST00000416624 | 6.1 | CD69 |
| **IL4R** | ENST00000380922 | 6.1 | CD124 |
| **CD2** | ENST00000369477 | 6.1 | CD2, LFA-2 |
| **CXCR7** | NM_020311 | 6.1 | |
| **CD40LG** | NM_000074 | 6.0 | CD154 |
| **CXCR5** | NM_032966 | 5.6 | CD185 |
| **IL3RA** | NM_002183 | 5.6 | CD123 |
| **CD58** | NM_001779 | 5.4 | CD58, LFA3 |
| **NGFR** | NM_002507 | 5.4 | CD271 |
| **TNFSF14** | NM_003807 | 5.4 | CD258 |
| **KLRD1** | NM_002262 | 5.2 | CD94 |
| **CD74** | NM_001025158 | 5.0 | CD74 |
| **LAIR2** | NM_002288 | 5.0 | CD306 |
| **CD109** | NM_133493 | 4.5 | CD109 |
| **TNFRSF1B** | NM_001066 | 4.3 | CD120b |
| **IL28RA** | NM_170743 | 4.2 | |
| **CTAG1A** | NM_139250 | 4.2 | ESO1 |
| **CD80** | NM_005191 | 4.1 | B7-1; CD28LG |
| **BST2** | ENST00000252593 | 4.1 | CD317 |
| **FASLG** | NM_000639 | 4.0 | CD178 |
| **FGFR1** | NM_001174066 | 3.9 | CD331 |
| **IL6R** | NM_001206866 | 3.4 | CD126 |
| **IL18R1** | NM_003855 | 3.4 | CD218a |
| **ADORA2A** | NM_000675 | 3.4 | |
| **CTLA4** | NM_005214 | 3.3 | CD152 |
| **CD86** | NM_006889 | 3.2 | CD86, B70;CD28LG2 |
| **CD55** | NM_000574 | 3.2 | CD55 |
| **CD38** | NM_001775 | 3.2 | CD38 |
| **CD63** | NM_001040034 | 3.1 | CD63, LAMP-3 |
| **ITGB1** | NM_133376 | 3.1 | CD29 |
| **CD59** | NM_203330 | 3.1 | CD59 |
| **CD19** | NM_001770 | 3.0 | CD19, B4 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **CD226** | NM_006566 | 2.9 | CD226 |
| **KIR3DL1** | NM_013289 | 2.8 | CD158E1 |
| **TNFSF10** | NM_003810 | 2.8 | CD253 |
| **IL2RG** | NM_000206 | 2.5 | CD132 |
| **ITGA1** | NM_181501 | 2.4 | VLA1; CD49a |
| **IL1R1** | NM_000877 | 2.4 | CD121A |
| **CD44** | NM_000610 | 2.3 | CD44, MIC4 |
| **TICAM1** | NM_182919 | 2.3 | MyD88-3 |
| **TNFRSF10B** | NM_003842 | 2.3 | CD262 |
| **CCR10** | NM_016602 | 2.2 | |
| **CD40** | NM_001250 | 2.2 | CD40 |
| **CD3EAP** | NM_012099 | 2.1 | CD3e |
| **IL2RB** | NM_000878 | 2.1 | CD122 |
| **CXCR3** | NM_001504 | 2.1 | CD182, CD183, CXCL10 ligand |

**図 3. 非培養 PBMC での各種表面分子の発現**

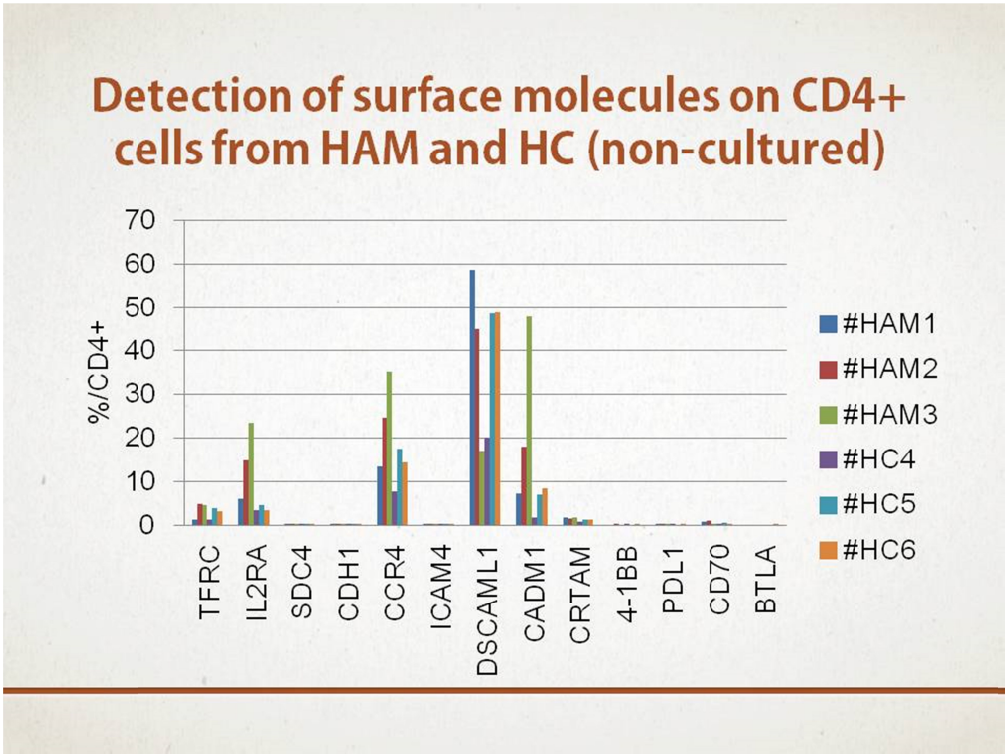
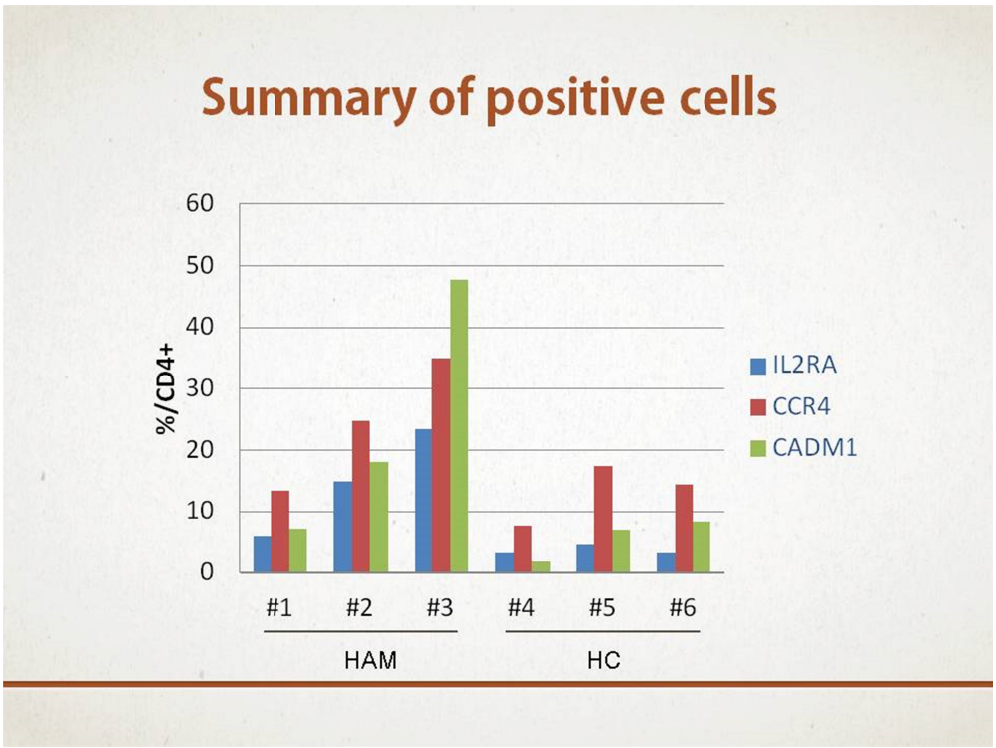



**図 4. HAM で比較的発現亢進している表面分子**



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

# HAM の予後不良因子に関する解析報告のまとめ

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
研究協力者　高田礼子　　聖マリアンナ医科大学　予防学教室　教授
　　八木下尚子　聖マリアンナ医科大学　難病治療研究センター　講師
　　鈴木弘子　　聖マリアンナ医科大学病院　難病相談

研究要旨：
HTLV-1 関連脊髄症（HAM）は、HTLV-1 感染細胞に起因する脊髄の慢性炎症性疾患であり、脊髄炎の遷延により神経組織が破壊されることで重篤な機能障害を呈し、QOL の著しい低下をきたす。したがって HAM の最終的な治療目標は長期予後の改善であり、その目標を念頭に診療指針を確立していくためには、長期予後と関連する予後不良因子、バイオマーカー、治療内容、合併症などを明らかにし、それらを考慮した指針の作成が必要である。
本研究では、長期予後と関連する予後不良因子を同定するために、「HAM ねっと」に登録された全国の HAM 患者（297 名）についての前向き追跡調査結果から、予後関連データについて抽出した。その結果、HAM において「発症早期の高い疾患活動性が重要な予後不良因子である」ことが示された。これは、HAM の診療において、早期診断、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を示唆しており、今後、HAM 患者の長期予後を改善していくためには、疾患活動性判定バイオマーカーの確立に関する研究の推進や、早期診断・早期治療の実現に向けた啓蒙や診療体制の充実が重要である。

## G. 研究目的

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）は、HTLV-1 感染細胞に起因する脊髄の慢性炎症性疾患であり、眼や肺、筋肉など多臓器に病変が波及しうる全身性疾患である。また、脊髄炎の遷延により神経組織が破壊されることで重篤な機能障害を呈し、QOL の著しい低下をきたす。さらに HAM が進行すれば、神経因性膀胱の進行による尿路感染症や転倒による骨折、肺炎、褥瘡、成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATL）などの合併によって、生命予後も悪化する可能性がある。

したがって HAM の最終的な治療目標は、脊髄破壊の抑制を介する長期予後の改善であり、特に身体機能障害の防止と生命予後の改善と考えられる。

その目標達成に向けた診療指針を確立していくためには、長期予後や生命予後と関連する予後不良因子、バイオマーカー、治療内容、合併症などを明らかにし、それらを考慮した指針の作成が必要である。

そこで本研究では、全国の HAM 患者

が登録されている HAM 患者レジストリ（HAM ねっと）の既報告データから、長期予後関連因子について抽出し、また今後の解析方針について検討した。

## H. 研究方法

全国で HAM と診断された患者を対象とする HAM 患者登録サイト「HAM ねっと」（http://hamtsp -net.com/）を、平成 24 年 3 月から開設している。HAM ねっとに登録され、年 1 回の電話での聞き取り調査を平成 24 年度と平成 25 年度にわたり参加した 297 名の患者データについて解析した結果から、長期予後との相関データについて抽出した。なお、聞き取り調査での質問内容は以下の通りである。

A）患者の属性（氏名、生年月日、出身地、診断時期、発症時期、家族構成、家族歴、既往歴、合併症の有無等）。尚、家族歴については、配偶者、第 1 度近親者（父母、兄弟、姉妹、子供）、第 2 度近親者（祖父母、おじ・おば、甥・姪、孫）に分類して聞き取りを行った。

B）生活環境および生活状況（同居家族職業、雇用形態、公的支援受給状況、各種制度への加入状況、障害者手帳の受領状況等）

C）IPEC-1（高いほど歩行障害度が高い）

D）納の運動障害重症度：OMDS（0～13、高いほど運動障害度が高い）。OMDS の経年変化を評価する際はグレード 1 から 2 および 2 から 1 への変動は「変化なし」とした。

E）OABSS（過活動膀胱症状質問票、0～15 点、高いほど悪い）

F）ICIQ-SF（尿失禁 QOL 質問票、0～21 点、高いほど悪い）

G）I-PSS（国際前立腺症状スコア、0～35 点、高いほど悪い）

H）N-QOL（夜間頻尿 QOL 質問票、100 点満点、各質問項目の素点（0～4 点）は高いほど QOL が低い。ただし、総得点は各質問回答の点数を反転し、最も高い QOL が 100 点になるよう算出されており、総得点が高いほど QOL が高くなる）

I）HAQ（関節リウマチの生活機能評価、Health Assessment Questionnaire 、HAQ-DI (Disability Index) は、8 項目（着衣と身繕い、起立、食事、歩行、衛生、動作、握力、その他）に分類された 20 設問に 0～3 点で回答し、各項目の中の最高点を求め、その平均点を算出する。点数が高いほど身体機能障害が重症となる）

J）SF-36（健康関連 QOL 尺度 MOS 36 Item Short-Form Health Survey、8 つの下位尺度特典について、日本人の国民標準値を 50、標準偏差を 10 としたスコアリング得点）

K）服薬治療状況：ステロイド内服、ステロイドパルス、インターフェロンの投薬状況について、初回調査時点（1 年目）の投薬状況と、2 年目調査時点でのそれぞれ 1 年分の服薬治療状況。

L）その他 HAM の症状、および治療状態 HAM の初期症状や症状発現時の年齢、発症要因と思われる事項（輸血歴等）等も含む）。

## （倫理面への配慮）

本研究は、聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会で承認された（承認番号：第 2044 号）同意書を用いて、参加に伴う不利益や危険性の排除等について説明し、書面による同意を得た。

## I. 研究結果

(1) HAM 登録患者の属性

表 1 に登録患者の属性を示した。計 297 名の性別は、男性 25.9%、女性 74.1%であり、平均年齢は 63.2（±10.6）歳であっ

た。平均発症年齢は 44.2（±14.8）歳、平均診断年齢は 51.3（±13.0）歳で、発症から診断までに平均で 7.1（±7.2）年が経過していた。平均罹病期間は 18.9（±10.7）年であった。初発症状としては歩行障害が全体の 81.5%と最も多く、次いで排尿障害（36.0%）、下肢の感覚障害（13.8%）であった。

登録患者の中で、第 2 度近親者以内に HAM の家族歴がある者は全体の 9.1%、ATL 家族歴は 5.7%であった。また、輸血歴がある者は全体の 21.7%であり、そのうち 1986 年以前の輸血歴が大部分を占めた（表 1）。

歩行障害以外の HAM の症状および治療状況については、排尿および排便障害に対する投薬治療の割合が最も多かった。足のしびれは 50.5%の患者が常にあり、足の痛みについては 24.2%の患者が常にありと回答していた（表 1）。

⑵ 死亡した HAM 登録患者の属性

表 2 は第 1 回調査から 1 年後に行った第 2 回調査の際に、死亡が確認された HAM 登録患者 5 名の属性である。このうち男性は 2 名、女性は 3 名であり、第 1 回調査時の平均年齢は 72.0（±11.0）歳、死亡年は全員が 2013 年、死因は膀胱癌、肺炎、大腸癌、食道癌、老衰（各 1 名）であった。

⑶ 急速進行性 HAM 患者の特徴

運動障害発現から OMDS のグレード 6 への移行年数が 2 年以下（表 3）、及びグレード 5 までの移行年数が 2 年以下（表 7）を「急速進行群」の HAM 患者とし、それぞれの属性について「非急速進行群」との比較を行った。グレード 6 への移行年数が 2 年以下（表 3）の「急速進行群」に該当する患者は 15 名（女性 9 名、男性 6 名）であり、「非急速進行群」に比べ運動障害発現年齢、診断年齢、2 回目調査時の OMDS、HAQ-DI が有意に高く、発症から診断までの年数、罹病期間が有意に短かった。

運動障害発現から OMDS のグレード 5 までの移行年数が 2 年以下（表 4）に該当する患者は 54 名（女性 42 名、男性 12 名）であり、グレード 6 への急速進行性患者同様、「非急速進行群」に比べ運動障害発現年齢、診断年齢、2 回目調査時の OMDS、HAQ-DI が有意に高く、発症から診断までの年数、罹病期間が有意に短かった。ただし、グレード 5 への急速進行性患者は輸血歴の有無、年齢において当該非急速進行群との間に有意な差が見られた。

## J. 考案

本研究では、平成 24 年度に HAM 患者登録システム（HAM ねっと）に登録された全国の HAM 患者のうち、平成 24 年度に 1 回目調査を実施・報告した患者（n=304）を対象として、1 回目調査の 1 年後に実施した 2 回目調査（平成 25 年度）においても前向きに追跡調査可能であった 297 名の患者情報をもとに、HAM の臨床的特徴と予後関連情報について抽出した。

平成 24 年度の解析対象であった 304 名の患者のうち、1 年間で 5 名の患者が亡くなっており、その平均年齢は 72.0（±11.0）歳であり、死因はいずれも HAM と直接的な関連性に乏しいものであった。今回の結果からは症例数が少ないため生命予後関連因子の解析は出来ないが、HAM 患者を死亡まで追跡した全国的な調査データはこれまで存在せず、全国的な疫学調査システムである HAM ねっとを利用することで、今後、HAM 患者の生

命予後に関する正確かつ貴重な情報が集積できる可能性が示唆された。

今回、前向きの 2 年連続で追跡調査可能であった HAM 患者（n=297）の属性は、平均年齢 63.2(±10.6)歳、男性 25.9%、女性 74.1%であり、平均発症年齢は 44.2（±14.8）歳、平均診断年齢は 51.3（±13.0）歳で、発症から診断までの期間は平均 7.1（±7.2）年、平均罹病期間は 18.9（±10.7）年であった。また、発症後 2 年以内にグレード 6(両手杖歩行レベル以上）あるいはグレード 5（片手杖歩行レベル以上）に進行している急速進行性の患者の割合は、5.1%あるいは 18.8%であり、これらの患者は、運動障害発現年齢、診断年齢、調査時の OMDS、HAQ-DI が有意に高く、発症から診断までの年数、罹病期間は有意に短く、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る」ことが明らかとなった。これらの結果は、HAM の診療において、早期診断、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を示唆しており、HAM 患者の長期予後改善には、疾患活動性判定バイオマーカーの確立に関する研究の推進や、早期診断・早期治療の実現に向けた啓蒙や診療体制の対策が極めて重要であると考えられた。

## K. 結論

本研究では、長期予後と関連する予後不良因子を同定するために、「HAM ねっと」に登録された全国の HAM 患者（297 名）についての前向き追跡調査結果から、予後関連データについて抽出した。その結果、HAM において「発症早期の高い疾患活動性が重要な予後不良因子である」ことが示された。これは、HAM の診療において、早期診断、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を示唆しており、今後、HAM 患者の長期予後を改善していくためには、疾患活動性判定バイオマーカーの確立に関する研究の推進や、早期診断・早期治療の実現に向けた啓蒙や診療体制の充実が重要である。

## G. 研究発表

### １．論文発表

１）著者名：論文名．雑誌名，巻（号）：

Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y.
Mogamulizumab, an anti-CCR4 antibody, targets human T-lymphotropic virus type 1-infected CD8+ and CD4+ T cells to treat associated myelopathy.
**J Infect Dis**, 211(2):238-248, 2015.

Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y.
HLVL-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells.
**J Clin Invest**, 124(8):3431-3442, 2014.

Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Yamano Y, Sugano S, Ueda K.
A plasma diagnostic model of human T cell leukemia virus-1 associated myelopathy Running head: Novel severity grade markers for HAM/TS.
**Annals of Clinical and Translational Neurology**, in press

Coler-Reilly A, Ando H, Yamano Y.
Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.

**Clinical and Experimental Neuroimmunology**, 5(108-109), 2014.

Kawamata T, Ohno N, Sato K, Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R, Yamano Y, Tojo A, Uchimaru K. A case of post-transplant adult T-cell leukemia/lymphoma presenting myelopathy similar to but distinct from human T-cell leukemia virus type I (HTLV- I)-associated myelopathy. **SpringerPlus**, 3:581, 2014.

山野嘉久.
HTLV-1 関連脊髄症（HAM）.
**別冊日本臨牀　新領域別症候群シリーズ 神経症候群（第 2 版）**, 30：153-156, 2014.

山野嘉久.
HTLV-1 の神経障害.
**内科**, 113(6):1431, 2014.

山野嘉久.
HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の分子病態に基づく治療戦略.
**細胞**, 46(6):258-261, 2014.

山野嘉久.
ヒト細胞白血病ウイルスⅠ型関連脊髄症.
**神経関連感染症　最新医学　別冊**, 200-205, 2014.

新谷奈津美, 山野嘉久.
HTLV-1 関連脊髄症（HAM）に対する分子標的治療薬開発の現状と将来.
**血液内科**, 68（1）30-35, 2014.

山野嘉久.
希少な慢性進行性の神経難病 HAM における治療有効性評価モデルの探索.
**臨床評価　別冊**, 41(3):504-508, 2014.

## ２．学会発表

Ishihara M, Araya N, Sato T, Fujii R, Tatsuguchi A, Saichi N, Nakagawa H, Yamano Y, Ueda K. Quantitative membrane proteome profiling to discover therapeutic targets for adult T-cell leukemia (ATL). AACR Annual Meeting 2014, 5-9 April, 2014, San Diego, USA.

余郷麻希子，大本周作，向井泰司，安部宏，相澤良夫，高橋利幸，山野嘉久，鈴木正彦. 慢性 C 型肝炎に対するインターフェロン療法後に、抗アクアポリン 4 抗体及び抗 HTLV-1 抗体陽性の脊髄長大病変を呈した 49 歳女性例. 第 210 回日本神経学会関東・甲信越地方会, 2014 年 9 月 6 日, 東京都（千代田区）.

佐藤知雄、新谷奈津美、安藤仁、山内淳司、國友康夫、高橋克典、斎藤祐美、石川美穂、八木下尚子、山野嘉久. HAM における Th1 様異常 T 細胞の発生機構および病態への関与, 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会・第 26 回日本神経免疫学会学術集会合同学術集会, 2014 年 9 月 4 日～6 日, 石川県（金沢市）.

山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, Ariella Coler-Reilly, 國友康夫, 高橋克典, 八木下尚子, 佐藤知雄, 宇都宮與, 山野嘉久. HAM における抗 CCR4 抗体療法の有用性および CCR4+CD8+T 細胞の異常に関する検討. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会・第 26 回日本神経免疫学会学術集会合同学術集会, 2014 年 9 月 4 日～6 日, 石川県（金沢市）.

山野嘉久, 木村美也子, 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. HAM 患者登録システム「HAM ねっと」を用いた疫学的解析. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日～24 日, 東京都（港区）.

佐藤知雄, 井上永介, 新谷奈津美, 高橋克典, 國友康夫, Ariella Coler-Reilly, 山内淳司, 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の臨床的評価指標の有用性に関する検討. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日～24 日, 東京都（港区）.

新谷奈津美, 佐藤知雄, 安藤仁, 外丸詩野, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 山内淳

司, 長谷川温彦, 神奈木真理, 田中勇悦, 宇都宮與, 山野嘉久. HTLV-1 による HTLV-1 関連脊髄症（HAM）病原性 T 細胞の発生機構の解析. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日～24 日, 東京都（港区）.

八木下尚子, 有福厚孝, 菊池崇之, 木村未祐奈, 佐藤健太郎, 石川美穂, 鈴木弘子, 小池美佳子, 齊藤祐美, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 木村美也子, 高田礼子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症(HAM)患者登録システム「HAM ねっと」の患者満足度調査. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日～24 日, 東京都（港区）.

山内淳司, 新谷奈津美, 安藤仁, 國友康夫, 高橋克典, Ariella Coler-Reilly, 八木下尚子, 佐藤知雄, 宇都宮與, 山野嘉久. HAM における抗 CCR4 抗体療法の有用性および CCR4+CD8+T 細胞の異常に関する検討. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日～24 日, 東京都（港区）.

遠藤寿子, 中島孝, 池田哲彦, 大田健太郎, 會田泉, 米持洋介, 山野嘉久. HAM の歩行不安定症に対する歩行改善プログラムに関する検討. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日～24 日, 東京都（港区）.

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対す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 年 8 月 22 日～24 日, 東京都（港区）.

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, 菅野純夫, 植田幸嗣. CD4 陽性 T 細胞を用いた膜プロテオーム解析による HTLV-1 関連脊髄症に対する新規治療標的分子の探索. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日～24 日, 東京都（港区）.

山野嘉久. HAM の炎症慢性化における astrocyte を介した炎症悪性ループの重要性. 第 55 回日本神経学会学術大会, 2014 年 5 月 21 日～5 月 24 日, 福岡県（福岡市）.
菊池崇之, 有福厚孝, 木村未祐奈, 佐藤健太郎, 本橋隆子, 木村美也子, 網中雅仁, 高田礼子, 八木下尚子, 山野嘉久. 患者 QOL の改善に向けた患者レジストリの満足度調査. 第 55 回日本神経学会学術大会, 2014 年 5 月 21 日～5 月 24 日, 福岡県（福岡市）.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

１．特許取得・出願

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

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、γδT細胞の製造方法および医薬

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、
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

２．実用新案登録

なし

３．その他

なし

## 表1. HAM登録患者の属性

※有効回答数

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 性別（N） | 男性 | 77 | ( | 25.9 | %) | |
| | 女性 | 220 | ( | 74.1 | %) | |
| 年齢（平均±SD） | | 63.2 | ± | 10.6 | | 297 |
| 発症年齢（平均±SD） | | 44.2 | ± | 14.8 | | 296 |
| 診断年齢（平均±SD） | | 51.3 | ± | 13.0 | | 297 |
| 発症から診断までの年数（平均±SD） | | 7.1 | ± | 7.2 | | 296 |
| 罹病期間（年）（平均±SD） | | 18.9 | ± | 10.7 | | 296 |
| 初発症状（N） | 歩行障害 | 242 | ( | 81.5 | %) | 297 |
| | 排尿障害 | 107 | ( | 36.0 | %) | 297 |
| | 下肢の感覚障害 | 41 | ( | 13.8 | %) | 297 |
| | その他 | 90 | ( | 30.3 | %) | 297 |
| HAM家族歴（N） | | 28 | ( | 9.4 | %) | 297 |
| うち第2度近親者以内（N） | | 27 | ( | 9.1 | %) | 297 |
| ATL家族歴（N） | | 19 | ( | 6.4 | %) | 297 |
| うち第2度近親者以内（N） | | 17 | ( | 5.7 | %) | 297 |
| 輸血歴（N） | あり | 64 | ( | 21.7 | %) | 295 |
| | うち1986年以前 | 56 | ( | 87.5 | %) | 64 |
| 排尿障害（N） | なし | 19 | ( | 6.4 | %) | 297 |
| | 投薬 | 179 | ( | 60.3 | %) | |
| | 導尿 | 92 | ( | 31.0 | %) | |
| | 他者管理 | 7 | ( | 2.4 | %) | |
| 排便障害（N） | なし | 59 | ( | 19.9 | %) | 297 |
| | 投薬 | 210 | ( | 70.7 | %) | |
| | 浣腸 | 25 | ( | 8.4 | %) | |
| | 他者管理 | 3 | ( | 1.0 | %) | |
| 足のしびれ（N） | なし | 88 | ( | 29.6 | %) | 297 |
| | ときどきある | 59 | ( | 19.9 | %) | |
| | 常にある | 150 | ( | 50.5 | %) | |
| 足の痛み（N） | なし | 163 | ( | 54.9 | %) | 297 |
| | ときどきある | 62 | ( | 20.9 | %) | |
| | 常にある | 72 | ( | 24.2 | %) | |

**表２．　第１回調査から第２回調査の間に死亡したHAM登録患者の属性（N=5）**

| | | | |
|---|---|---|---|
| 性別（N） | 男 | 2 | |
| | 女 | 3 | |
| 第一回調査時年齢　（平均±SD） | | 72.0±11.0 | （range60-85） |
| 発症年齢　（平均±SD） | | 44.4±22.1 | （range18-68） |
| 罹患機関　（平均±SD） | | 27.6±18.1 | （range12-52） |
| 死因（N） | 膀胱癌 | 1 | |
| | 肺炎 | 1 | |
| | 大腸癌 | 1 | |
| | 食道癌 | 1 | |
| | 老衰 | 1 | |

**表３．　急速進行性HAM患者の属性（運動障害発現年齢から現在のOMDSグレード６までの移行年数が２年以下）**

| | | 急速進行群 (N=15，5.1%) | 非急速進行群 (N=281，94.9%) | *p*値 |
|---|---|---|---|---|
| 性　別 | 女性（N） | 9（60.0%） | 210（74.7%） | N.S. |
| | 男性（N） | 6（40.0%） | 71（25.3%） | |
| 年　齢（平均±SD） | | 68.0±6.9 | 62.9±10.7 | N.S. |
| 運動障害発現年齢（平均±SD） | | 60.3±8.7 | 44.5±14.2 | <0.001 |
| 診断年齢（平均±SD） | | 61.1±9.0 | 50.8±13.0 | <0.01 |
| 発症から診断までの年数（平均±SD） | | 1.1±2.0 | 7.4±7.2 | <0.001 |
| 罹病期間（年）（平均±SD） | | 8.0±5.6 | 19.5±10.6 | <0.001 |
| 初発症状 | 歩行障害あり（N） | 13（86.7%） | 229（81.5%） | N.S. |
| | 歩行障害なし（N） | 2（13.3%） | 52（18.5%） | |
| | 排尿障害（N）あり | 5（33.3%） | 101（35.9%） | N.S. |
| | 排尿障害（N）なし | 10（66.7%） | 180（64.1%） | |
| | 下肢の感覚障害あり（N） | 3（20.0%） | 38（13.5%） | N.S. |
| | 下肢の感覚障害なし（N） | 12（80.0%） | 243（86.5%） | |
| 輸血歴 | あり（N） | 4（26.7%） | 59（21.0%） | N.S. |
| | なし（N） | 11（73.3%） | 220（78.3%） | |
| | 不明（N） | 0（0.0%） | 2（0.7%） | |
| 現在のOMDS（平均±SD） | | 8.1±2.8 | 6.1±2.3 | <0.01 |
| HAQ-DI（平均±SD） | | 1.8±0.7 | 1.2±0.7 | <0.01 |

**表 4. 急速進行性 HAM 患者の属性（運動障害発現年齢から OMDS グレード 5 までの移行年数が 2 年以下）**

| | | 急速進行群 (N=54, 18.2%) | 非急速進行群 (N=242, 82.8%) | *p* 値 |
|---|---|---|---|---|
| 性　別 | 女性 (N) | 42 (77.8%) | 177 (73.1%) | N.S. |
| | 男性 (N) | 12 (22.2%) | 65 (26.9%) | |
| 年　齢（平均±SD） | | 66.6±8.7 | 62.4±10.8 | <0.01 |
| 運動障害発現年齢（平均±SD） | | 56.8±10.1 | 42.7±14.0 | <0.001 |
| 診断年齢（平均±SD） | | 57.9±10.2 | 49.8±13.1 | <0.001 |
| 発症から診断までの年数（平均±SD） | | 1.9±3.2 | 8.2±7.3 | <0.001 |
| 罹病期間（年）（平均±SD） | | 10.6±6.5 | 20.8±10.6 | <0.001 |
| 初発症状 | 歩行障害あり (N) | 46 (85.2%) | 196 (81.0%) | N.S. |
| | 歩行障害なし (N) | 8 (14.8%) | 46 (19.0%) | |
| | 排尿障害 (N)あり | 18 (33.3%) | 88 (36.4%) | N.S. |
| | 排尿障害 (N)なし | 36 (66.7%) | 154 (63.6%) | |
| | 下肢の感覚障害あり (N) | 8 (14.8%) | 33 (13.6%) | N.S. |
| | 下肢の感覚障害なし (N) | 46 (85.2%) | 209 (86.4%) | |
| 輸血歴 | あり (N) | 20 (37.0.%) | 43 (17.8%) | <0.01 |
| | なし (N) | 34 (63.0%) | 197 (81.4%) | |
| | 不明 (N) | 0 (0.0%) | 2 (0.8%) | |
| 現在の OMDS（平均±SD） | | 6.8±2.3 | 6.0±2.4 | <0.05 |
| HAQ-DI(平均±SD) | | 1.4±0.6 | 1.2±0.7 | <0.05 |

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

研究課題：沖縄県に高率に認められる HTLV-1 感染と糞線虫感染症の疫学的解析
-新たな診療指針の策定の可能性も含めて
-

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

**研究要旨：**
糞線虫は皮膚を通してヒトに感染し，主に十二指腸や上部空腸の粘膜に寄生する線虫の一種である。本虫はアフリカ，アジア，および南アメリカの熱帯・亜熱帯に広く分布し，全世界的には約 5000 万～1 億人の保虫者がいると推定され，我が国では沖縄・奄美地方が浸淫地となっている。
1991 年 1 月から 2013 年 12 月の 22 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糞線虫および血清抗 HTLV-1 抗体を測定した 5049 症例をレトロスペクティブに検討した。対象患者の性別，年齢に関しても調査した。以前の検討では診断時年齢 50 歳以上で検討を行っていたが，　22 年間の長期間にわたる検討であるため，今回は生年による検討も行った。
5049 例のうち、糞線虫が陽性であった症例は 263 例（感染率 5.2%）であった。また同様に HTLV-1 が陽性であった症例は 690 例（感染率 13.7%）であった。性別では糞線虫は有意に男性に多い傾向が示された。HTLV-1 に関しても男性に多い傾向が示されたものの、性差はそれほど大きくなかった。さらに両者の重複感染の頻度の高いことがしめされた。
HTLV-1、および糞線虫の感染率を年齢ごとに検討したところ、男性、および女性ともに高齢になるほど感染率が高いことが示された。HTLV-1 感染者においては糞線虫との重複感染の頻度が高いことが示された。また 55 歳未満の症例においては糞線虫感染のないことが示された。これらの結果から新たな診療指針を作成しうる可能性が示唆された。

## A．研究目的

糞線虫は皮膚を通してヒトに感染し，主に十二指腸や上部空腸の粘膜に寄生する線虫の一種である。本虫はアフリカ, アジア, および南アメリカの熱帯・亜熱帯に広く分布し, 全世界的には約 5000 万～1 億人の保虫者がいると推定され，我が国では沖縄・奄美地方が浸淫地となっている。

1991～2004 年の琉球大学第一内科入院患者の調査では，入院患者の糞線虫感染率は 6.3%で, その 95 覧は 50 歳以上であった。この結果より沖縄県には今なお約 3 万人の糞線虫感染者が存在すると考えられる。また糞線虫とヒト T 細胞性白血病ウイノレス(以下 HTLV-1)との重複感染の場合，糞線虫症が重症化しやすいことが知られている。

担癌患者においては抗癌剤の使用による免疫抑制や栄養不良のため，糞線虫症が重症化するリスクが高いと考えられる。

より具体例として実際に琉球大学第一内科で経験した症例を示す。症例は下痢・嘔吐を主訴に入院後、急性呼吸不全を来たした 62 歳女性であった（図 1-3)。本症例は HTLV-1 および糞線虫の重複感染者であった。


図 1　症例呈示

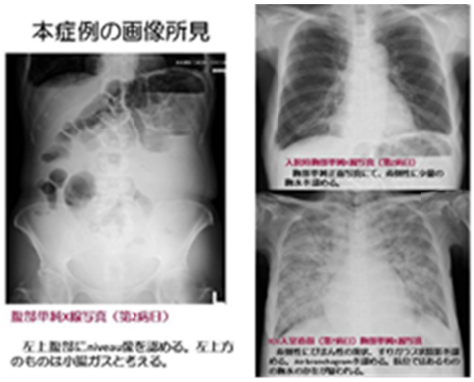



図 2　症例の画像所見

入院後急速に呼吸不全が進行した。

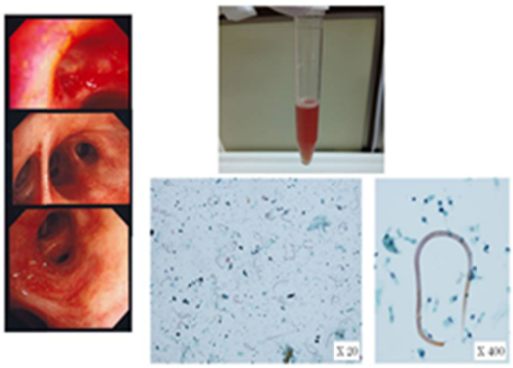


図 3　気管支肺胞洗浄にて糞線虫が証明された。また本症例は HTLV-1 陽性であることが示された。

以上の症例で示されるごとく、沖縄県においては、HTLV-1 と糞線虫の重複感染者が多いことから両者の関連性を検討することは重要な課題である。

また 1991～2005 年の琉球大学第一内科入院患者の調査では、 50 歳以上の胆道癌患者の糞線虫感染率は非担癌患者と比較して有意に高く、同様に 1991～2004 年の琉球大学第一内科入院患者の調査では、 50 歳以上の胃癌患者の HTLV-1 感染率は非担癌，患者と比較して有意に低いという結果が出ている。

このような背景のもと，1991 年 1 月から 2013 年 12 月の 22 年間で琉球大学医学部附属病院第一内科入院患者のデータを今回あらたに再編・再検討する。糞線虫感染率，HTLV-1 感染率，また各癌疾患との糞線虫感染症， HTLV-1 感染症の関係を検討することにより，抗癌剤治療による糞線虫過剰症候群の発生を抑制することができ，将来的には糞線虫制圧による衛生環境の改善，癌患者の減少が期待される。またわが国では糞線虫症は沖縄県に特有の疾患の様相を呈するものであるが、全世界的にみると熱帯・亜熱帯に住む多くの人々の福祉に貢献することにもつながると考えられる。

## B．研究方法

①対象とする疾患患者

1991 年 1 月から 2013 年 12 月の 22 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 5050 症例を対象とする。

②症例対照研究：1991 年 1 月から 2013 年 12 月の 22 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糞線虫および血清抗 HTLV-1 抗体を測定した 5050 症例をレトロスペクティブに検討する。対象患者の性別，年齢に関して調査する．以前の検討では診断時年齢 50 歳以上で検討を行っていたが，22 年間の長期間にわたる検討であるため，今回は生年による検討も行う。対象患者における性別間の糞線虫感染率，HTLY-1 感染率の比較に t 検定を用いる。また 5049 症例のうち 1950 年代以前生まれの患者 3945 例に関して，抗日 TLY-1 抗体陽性の有無を踏まえたうえでの糞線虫感染率，糞線虫陽性の有無を踏まえたうえでの HTLY-1 感染率の比較にも t 検定を用いる。

また今後の検討課題として、1950 年代以前生まれの患者 3945 例に関して，担癌患者(食道癌，胃癌，胆管・胆嚢癌，肝癌，大腸癌，肺癌，膵臓癌)の糞線虫感染率，HTLY-1 感染率を，コントローノレ群を非担癌患者と設定しそれぞれの担癌患者群と比較検討する。この際両群の平均年齢に統計学的有意差を認めた場合，ロジスティック回帰分析を用いて性年齢を補正した上で検討する。

## （倫理面への配慮）

研究内容に関して，琉球大学臨床研究倫理審査迅速審査で承認を得ている（承認番号 386)。また検体の採取に際しては，患者さんからの同意を取得している。個人情報，特に患者さんの臨床情報などは，診療時に使うカルテとは異なり個人情報管理者のみ使用可能な場所に保管する。解析を開始する前に検体提供者の検体や診療情報から住所，氏名などを削除し，代わりに新しく符号を付ける(匿名化)。個人情報とこの符号とを結びつける対応表は，個人情報管理者のみで厳重に保管する(連結可能匿名化)。この過程により検体提供者個人情報は解析者には符号のみしか分からず，協力者の個人情報が関係者以外へ漏れることを防止する。

## C．研究結果

5049 例のうち、糞線虫が陽性であった症例は 263 例（感染率 5.2%）であった。また同様に HTLV-1 が陽性であった症例は 690 例（感染率 13.7%）であった。性別では糞線虫は有意に男性に多い傾向が示された。HTLV-1 に関しても男性に多い傾向が示されたものの、性差はそれほど大きくなかった（表 1)。

結果①

| | 糞線虫(+) | 糞線虫(-) |
|---|---|---|
| 全体 | 263 | 4786 |
| 性別 (男性：女性) | 192：71 | 2863：1923 |

| | HTLV-1抗体 (+) | HTLV-1抗体 (-) |
|---|---|---|
| 全体 | 690 | 4359 |
| 性別 (男性：女性) | 380：310 | 2675：1684 |

表１　糞線虫と HTLV-1 の感染率

HTLV-1 の感染率を年齢ごとに検討したところ、男性、および女性ともに高齢になるほど感染率が高いことが示された（図 4）。

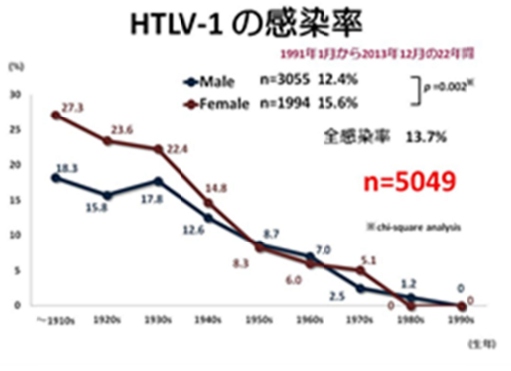



図４　年齢ごとの HTLV-1 の感染率（263 例）

一方、年齢ごとに糞線虫の感染率を検討したところ、男性、および女性ともに高齢になるほど感染率が高いことが示された（図 5）。また 1950 年代以前生まれの感染率は 6.6%であることが示された。また男性において有意に感染率が高いことが示された。さらに 1960 年代以降に生まれた症例には感染者がいないことが示された（図 5）。

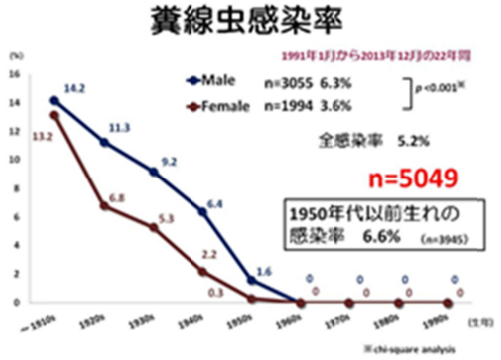



図5　年齢ごとのHTLV-1の感染率（690例）

さらにHTLV-1抗体陽性者における糞線虫感染率を性別ごとに検討してみると、男性、および女性のいずれにおいてもHTLV-1抗体陽性者において糞線虫の感染率が有意に高いことが示された（図6）。

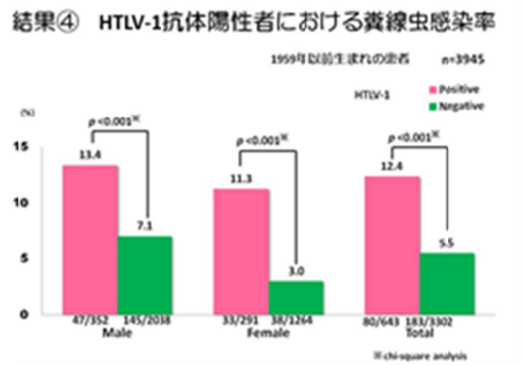



図6　HTLV-1抗体陽性者における糞線虫感染率

一方、糞線虫感染者における HTLV-1 抗体陽性率を検討したところ、男性、および女性のいずれにおいても糞線虫感染者において HTLV-1 の感染率が有意に高いことが示された（図 7）。

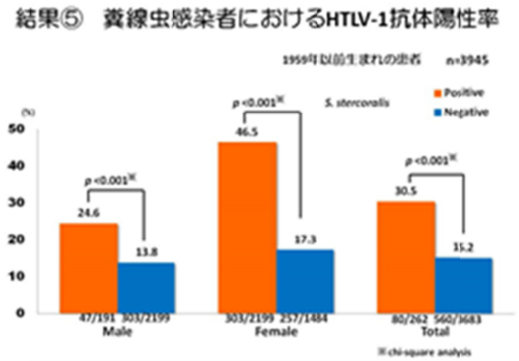



図7　糞線虫感染者におけるHTLV-1陽性率

これらの結果から、HTLV-1の感染率、および糞線虫の感染率はお互いに影響しあうことが示された。

## D．考察

今回の多数の症例を用いた解析により、沖縄県におけるHTLV-1の感染率、および糞線虫の感染率を示すことができた。さらに年齢ごとの解析を追加することにより，興味ある事実を明らかにすることができた。すなわちHTLV-1感染率、および糞線虫の感染率は年齢により大きく異なることである。特に呈示症例においては、HTLV-1感染に加えて、子宮がんに対する抗がん剤の投与が糞線虫過剰感染症候群を呈したものと考えられた。特に糞線虫においては、1960年代以降に誕生したものに関しては、感染者を認めなかったことから、スクリーニングの対象者を明確にすることができた。すなわち55歳以上の症例に関しては免疫抑制剤を投与する前に、HTLV-1と糞線虫の両者を事前に検査する、一方55歳未満の症例に関しては糞線虫検査は不要であるということに

なる。
　HTLV-1と糞線虫の重複感染が宿主に当たる影響に関しては今後、その病態に関して、明らかにしていきたい。
　またHTLV-1による免疫抑制、および糞線虫による慢性炎症が発がんに与える影響に関して、今後詳細にデータを示したい。

## E．結論

　HTLV-1感染者においては糞線虫との重複感染の頻度が高いことが示された。また55歳未満の症例においては糞線虫感染のないことが示された。これらの結果から新たな診療指針を作成しうる可能性が示唆された。

## G．研究発表

### 1．　論文発表

1)Kinjo T, Nabeya D, Nakamura H, Haranaga S, Hirata T, Nakamoto T, Atsumi E, Fuchigami T, Aoki Y, Fujita J. Acute respiratory distress syndrome due to *Strongyloides stercolaris* infection in a patient with cervical cancer. Intern Med (in press).

2)膵液から活動性の糞線虫を認めた一例
東新川実和、平田哲生、大城　勝、石川雅士、田中照久、岸本一人、外間　昭、金城渚、金城福則、藤田次郎
Clinical Parasitology 24(1): 84-86, 2014

3)イベルメクチン連続投与により軽快した糞線虫過剰感染症候群の1例
田中照久、平田哲生、東新川実和、岸本一人、外間　昭、金城福則、池宮城秀一、大屋祐輔、藤田次郎
Clinical Parasitology 24(1): 87-90, 2014

4)目でみる胸部疾患（117）　ニューモシスチス肺炎
柴原大典、大湾勤子、仲本　敦、知花賢治、藤田香織、久場睦夫、藤田次郎
国立沖縄医誌 34: 6-7, 2014

5)HTLV-1関連希少難治性疾患における臨床研究の全国展開と基盤整備（呼吸器疾患）
藤田次郎
厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患等克服研究事業（研究代表者　岡山昭彦）
平成25年度　総括・分担研究報告書 pp 18-22（2014年５月）

6)藤田次郎．感染症 最近の動向
今日の治療指針 2015 pp 198-205
山口　徹，北原光夫，福井次矢編集（医学書院）

7）嚢胞形成の経過を確認しえた成人T細胞白血病を背景としたニューモシスチス肺炎の１例
柴原大典、大湾勤子、知花賢治、仲本　敦、原永修作、藤田次郎
日呼吸誌 4(1): 96-100, 2015

### 2．　学会発表

1)ニューモシスチス肺炎の治療中, 成人型T細胞性白血病を発病した1例
知花賢治、藤田香織、仲本　敦、大湾勤子、久場睦夫、柴原大典、藤田次郎
第305回日本内科学会九州地方会
（2014年5月31日、熊本市、熊本）

2）糞線虫過敏感染症候群によりARDSを発症した1例
山本朋子、金城武士、鍋谷大二郎、原永修作、平田哲生、藤田次郎
第305回日本内科学会九州地方会
（2014年5月31日、熊本市、熊本）

## H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

### 1．特許取得

なし

### 2．実用新案登録

なし

### 3.その他

特記事項なし

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

# HTLV-I 感染とシェーグレン症候群･関節リウマチについて

分担研究者：川上　純[1]
研究協力者：寶来吉朗[1]、玉井慎美[1]、中村龍文[2]、中村英樹[1]
[1]長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座リウマチ･膠原病内科学分野（第一内科）
[2]長崎国際大学人間社会学部社会福祉学科

## 研究要旨

疫学的な観点から、シェーグレン症候群（SS）、関節リウマチ（RA）と HTLV-I 感染との関連を後方視的に解析した。HTLV-I 感染の高浸淫地域である長崎県における私たちの既報では、HTLV-I 感染はシェーグレン症候群（SS）のリスクファクターであること、HTLV-I 関連脊髄症(HAM)には SS が高頻度に合併すること、抗 HTLV-I 抗体陽性 SS では抗セントロメア抗体（ACA）陽性率が低いことを明らかにしたが、HAM-SS において ACA 陽性で唾液腺に線維化を認める症例も経験し、唾液腺には TGF-beta1 の強い発現を認めた。RA においての既報でも、HTLV-I 感染は RA のリスクファクターであることを示したが、抗リウマチ薬治療ナイーブ早期関節炎における HTLV-I 感染について解析を開始している。現時点では有意差は認めないが、RA では非 RA と比較して、抗 HTLV-I 抗体陽性率が高い傾向にあった。また、成人 T 細胞白血病リンパ腫（ATLL）患者において、SS 様の唾液腺炎や RA 様の滑膜炎を呈する症例を経験し、高浸淫地域における HTLV-I 感染と SS、RA との関連が示唆された。しかしながら HAM-SS でも ACA 陽性を呈する症例があるように、現時点ではまだ不明確な点が多々ある。HTLV-I 感染が関連する SS と RA（抗 HTLV-I 抗体陽性の SS や RA）の特徴を明らかにするために、前者に関しては唾液腺エコーや小唾液腺の免疫染色、後者に関しては抗リウマチ治療反応の差異などのより詳細な後方視的な解析がさらに必要と考えられた。

## A.研究目的

HTLV-I 高浸淫地域において、SS と RA の発症および進展には HTLV-I 感染がリスクファクター考えられている。しかしながら疫学的な観点からそれを実証するエビデンスは、未だ不足している。今年度は過去の報告を調査し、また、進行中のコホート研究を後方視的に解析することで、わかっている事実と今後解析すべき事項の抽出を試みた。

## B.研究方法

HTLV-I 高浸淫地域である長崎県において、私たちの研究グループを中心に HTLV-I とリウマチ性疾患に関するコホート研究と症例研究がなされているが、その中で SS と RA に焦点が絞られている研究･報告を対象とした。早期関節炎（早期 RA）に関しては長崎早期関節炎コホートがあり、そこでは継続的に患者情報を収集している。今回はその中で抗リウマチ薬未治療の早期関節炎患者を対象に、ベースラインの抗 HTLV-I 抗体と関節炎の臨床的アウトカム（RA もしく非 RA）との関連を後方視的に解析した。

（倫理面への配慮）

上記の研究は長崎大学病院臨床研究倫理委員会の承認および文書での研究への同意を得ている。

## C.研究結果

SS に関しては：
1.横断研究とコホート研究において、HTLV-I 感染（抗 HTLV-I 抗体陽性）は、SS の発症リスクであることが示された（Terada K, et al. Lancet 1994 22; 344(8930):1116-9、Hida A, et al. Ann Rheum Dis. 2010 69(11): 2056-7）。
2.横断研究において、HAM では SS 合併が高率で（Nakamura H, et al. Ann Rheum Dis. 1997; 56(3): 167-72）、抗 HTLV-I 抗体陽性 SS では ACA 陽性率が低いが（Hida A, et al. Ann Rheum Dis. 1999; 58(5): 320-2）ACA 陽性 HAM-SS も存在し、この場合は小唾液腺で TGF-beta1 の発現が高いことも経験された（Nakamura H, et al. Mod Rheumatol. 2013; 23(1): 133-9）。抗 HTLV-I 抗体陽性 SS の特徴は抗 SS-A/SS-B 抗体よりも、唾液腺組織破壊が軽度で（Nakamura H, et al. Clin Exp Rheumatol. 2008; 26(4): 653-5）異所性胚中心や浸潤リンパ球 CXCL-13 発現低下があげられた（Nakamura H, et al. Rheumatology (Oxford) 2009; 48(7): 854-5）。ATLL 症例で SS 様唾液腺炎を経験した（Nakamura H, et al. Int J Rheum Dis. 2013; 16(4): 489-92）。

RA に関しては：
1.横断研究において、HTLV-I 感染（抗 HTLV-I 抗体陽性）は、RA の発症リスクであることが示された（Eguchi K, et al. Arthritis Rheum. 1996; 39(3): 463-6）。ATLL 症例で RA 様滑膜炎を経験した（Kawashiri SY, et al. Mod Rheumatol. 2014 13:1-5. [Epub ahead of print]（図 1）。
2.長崎早期関節炎コホートの後方視的解析の preliminary な結果を表 1 と表 2 に示す。対象は抗リウマチ治療ナイーブ早期関節炎であるが、現時点では有意差は認めないが、RA では非 RA と比較して、抗 HTLV-I 抗体陽性率が高い傾向にあった（図 1、RA の診断はリウマチ専門医による抗リウマチ薬の導入）。RA に対象を絞っての検討では、検討範囲では、抗 HTLV-I 抗体の有無での臨床像の差異は認められなかった（表 2）。

図1. RA様滑膜炎を呈したATLL症例の呈示


表1. 長崎早期関節炎コホートにおける抗HTLV-I抗体

| | 全て (N=200) | RA (N=141) | RA以外 (N=59) UA 38, OA 7, PR 6, PMR 3, SS 1, 膠原病 1, 脈管炎 1, その他 1 | P値 |
|---|---|---|---|---|
| Age (y.o., median, range) | 58 (20 - 84) | 59 (20 - 81) | 53 (31 - 84) | 0.16 |
| Gender (M : F, %F) | 38 : 162 81.0 % | 28 : 113, 80.1 % | 10 : 49, 83.1 % | 0.63 |
| 抗HTLV-I抗体陽性率 (n, %) | 12 6.0 % | 11 7.8 % | 1 1.7 % | 0.097 |
| HTLV-I関連疾患（非リウマチ性疾患）発症 (n) | 0 | 0 | 0 | - |
| 自己抗体 いずれか陽性 | 132, 66.0 % | 101, 71.6 % | 33, 55.9 % | 0.052 |
| ACPA陽性 | 92, 46.2 % | 82, 59.0 % | 10, 17.0 % | <0.0001 |
| RF陽性 | 121, 60.5 % | 89, 63.1 % | 30, 50.8 % | 0.071 |

UA: 分類不能関節炎、OA: 変形性関節症、PR: 回帰性リウマチ、PMR:リウマチ性多発筋痛症、
SS: シェーグレン症候群
ACPA: 抗環状シトルリン化ペプチド抗体（抗CCP抗体）
RF:リウマトイド因子

表2. 長崎早期関節炎コホートにおける抗HTLV-I抗体：RAに絞っての検討

| | RA (N=141) | 抗HTLV-I抗体陽性 (N=11) | 抗HTLV-I抗体陰性 (N=130) | P値 |
|---|---|---|---|---|
| Age (y.o., median, range) | 59 (20 - 81) | 63 (40 – 78) | 59 (20 – 81) | 0.91 |
| Gender (M : F, %F) | 28 : 113, 80.1 % | 1 : 10, 90.9 % | 27 : 103, 79.2 % | 0.35 |
| 自己抗体陽性 (n, %) | 101, 71.6 % | 7, 81.8 % | 3, 70.8 % | 0.85 |
| ACPA | 82, 59.0 % | 8, 72.7 % | 75, 57.4 % | 0.32 |
| RF | 89, 63.1 % | 8, 72.7 % | 81, 62.3 % | 0.55 |
| 治療： | | | | |
| MTX導入 (n, %) | 91, 64.5 % | 7, 63.6 % | 84, 64.6 % | 0.92 |
| Bio使用1年以内 (n, %) | 29, 20.6 % | 1, 9.1 % | 28, 21.5 % | 0.32 |

ACPA: 抗環状シトルリン化ペプチド抗体（抗CCP抗体）
RF:リウマトイド因子
MTX:メトトレキサート
Bio: 生物学的製剤

## D.考察

今回の過去の報告の調査と長崎早期関節炎コホートの preliminary な解析から、HTLV-I 高浸淫地域である長崎県において、HTLV-I 感染は SS と RA のリスクファクターであることが示唆された。しかしながらそれが直接的な要因か否かについては特定できていないと考えられた。

## E.結論

HTLV-I 高浸淫地域である長崎県において、HTLV-I 感染は SS と RA のリスクファクターであることが示唆されるが、その詳細解析は必要である。SS の診断に関して唾液腺エコーは有用であり（Takagi Y, et al. Rheumatology (Oxford). 2014; 53(11):1977-83）、海外からの報告では、唾液腺エコー所見と SS 唾液腺異所性胚中心には相関があるとされている。今後は集積された小唾液腺組織（HE および免疫染色）、エコー所見と抗 HTLV-I 抗体を組み合わせ、HTLV-I-SS のより明確な特徴を抽出したい。RA に関しては長崎早期関節炎コホートの解析を継続し、早期関節炎のアウトカムにおける HTLV-I の意義の確立を目指したい。また、SS と RA はしばしば合併するが、その関節評価には MRI や関節エコーが有用であるので（Iwamoto N, et al. Clin Exp Rheumatol. 2011; 29(6): 1062-3)、この点も集積されたコホートデータで検討したい。

## G.研究発表

### 1. 論文発表

1Kawashiri SY, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, **Kawakami A.** Ultrasonography and magnetic resonance imaging findings of rheumatoid arthritis-like arthritis in a patient with adult T-cell leukemia. Mod Rheumatol. 2014 Aug 13:1-5. [Epub ahead of print]

2Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Iwamoto N, Horai Y, **Kawakami A,** Nakamura T. Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjogren's syndrome. Rheumatology (Oxford). 2014

Nov;53(11):1977-83.

**2. 学会発表**

1 向野晃弘，中根俊成，樋口 理，中村英樹，**川上純**，松尾秀徳.Tsokos, G. C. シェーグレン症候群における抗 gAChR 抗体陽性例陰性例の比較検討. 2014/9/4-6. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会　第 26 回　日本神経免疫学会学術集会合同学術集会.

2 岩本直樹，玉井慎美，川尻真也，西野文子，高谷亜由子，中島好一，鈴木貴久，寶來吉朗，一瀬邦弘，中村英樹，折口智樹，上谷雅孝，**川上　純**. 多角的画像診断によるシェーグレン症候群関節症の検討　―関節リウマチとの鑑別のために―. 2014/4/24-26.第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会.

**H.知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）**

**1. 特許取得**

なし。

**2. 実用新案登録**

なし。

**3. その他**

なし。

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

# HTLV-1 眼関連疾患の調査

研究分担者　鴨居功樹　東京医科歯科大学　眼科　講師

研究要旨： HTLV-1眼関連疾患であるHTLV-1ぶどう膜炎における診療指針の作成のために、宮崎、東京において実態調査を行った。HTLV-1ぶどう膜炎を発症した患者の予後は明らかでなく、患者の長期予後の改善のために、眼科的、全身的な固有の合併症や予後不良因子を明らかにした。

## A.研究目的

ヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV-1）の感染者は全国で約100万人以上存在するが、感染者の一部にHTLV-1関連脊髄症（HAM）や、難治性のHTLV-1ぶどう膜炎(HU)や成人T細胞白血病（Adult T cell Leukemia:ATL）関連眼病変を発症し、視覚障害を生じる。またHTLV-1感染者は近年、大都市圏への拡散傾向が明らかとなっているにも関わらず、眼科領域での臨床的知見は十分に得られていない。特に眼疾患を発症した患者の自然経過、長期予後は不明のままで、患者の長期予後の改善のためには、眼科固有の合併症や予後不良因子を明らかにし、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となっている。本研究は、HTLV-1関連眼疾患の臨床所見を東京、宮崎において調査し、それを基にHTLV-1関連眼疾患の診断指針に必要と思われる自然経過、長期予後の観点から臨床所見、検査所見を、後ろ向き調査し、今後の診断指針を作成する事を目的とする

## B.研究方法

大都市圏に位置する東京医科歯科大学眼科、 高浸淫地区に位置する宮田眼科病院を受診したHTLV-1関連眼疾患患者、本研究ではHTLV-1ぶどう膜炎患者の診療録を後方視的に調査する。調査項目としては、HU患者の眼所見、眼合併症、全身合併症を中心に検討した。

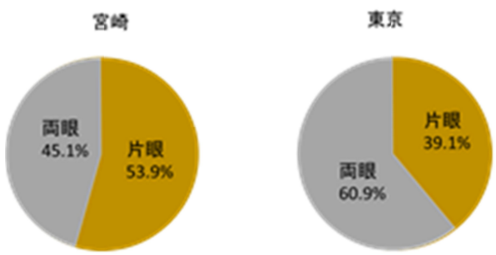
（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言に基づく原則に従い、かつ「疫学研究に関する倫理指針」に準じて実施する。当該臨床研究の実施計画については、東京医科歯科大学倫理審査委員会に付議され、承認を得ている

## C.研究結果

宮崎における宮田眼科病院で登録されたHU患者89例、東京における東京医科歯科大学で登録されたHU患者23例を対象に解析を行った。

図 1




罹患眼に関しては、図1に示すように約半数は両眼にHUを発症することが明らかになり、東京ではやや両眼に発症する割合が多かった。

図 2

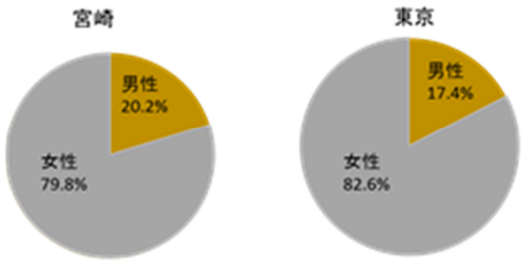



図2に示すように,性別をみると、HUは宮崎、東京ともに女性に多く発症することが明らかになった。男性は20%前後、女性は80%前後で明らかな差がみられた。

図３

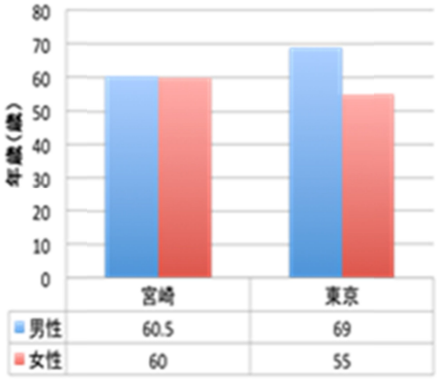



図３のように、発症年齢は、宮田眼科病院では、男女とも60歳、東京医科歯科大学では男性が69歳とやや高く、女性は５５歳とやや低い年齢で発症することが明らかになった。

図４

| | 宮崎:HU (89例) | 東京:HU (23例) |
|---|---|---|
| 前眼部炎症(虹彩炎) | 61.8% (55例) | 78% (18例) |
| 硝子体混濁 | 90.0% (80例) | 82% (19例) |
| 網膜血管炎 | 40.4% (36例) | 35% (8例) |

図4に示すように、HUの眼内の炎症部位は、宮崎、東京どちらにおいても、硝子体混濁は８割以上にみられ、非常に特徴的な所見であることが明らかになった。同様に、網膜血管炎は約４割にみられた。

図５

| 眼合併症 | 宮崎:HU (89例) | 東京:HU (23例) |
|---|---|---|
| 緑内障 | 34.8% (31例) | 39% (9例) |
| 白内障 | 16.9% (15例) | 34% (8例) |
| ドライアイ | 10.6% (12例) | 17% (4例) |

HUの眼合併症を図５に示す。宮崎、東京ともに緑内障が最も多くみられ、続いて白内障、ドライアイの順であった。東京では、比較的白内障とドライアイの合併が宮崎に 比較して、多かった。不可逆的な視力低下につながる緑内障が最多であることが明らかになった。

| | 宮崎:HU (89例) | 東京:HU (23例) |
|---|---|---|
| 甲状腺機能亢進症 | 15.7% (14例) | 22.0% (5例) |
| HAM | 6.7% (6例) | 0% (0例) |
| 関節リウマチ | 4.5% (4例) | 0% (0例) |
| シェーグレン症候群 | 1.1% (1例) | 4.0% (1例) |
| ATL | 1.1% (1例) | 4.0% (1例) |

図６

続いてHU患者の全身合併症を図６に示すが、宮崎、東京ともに甲状腺機能亢進症が高頻度にみられた。HAM、関節リウマチなどの全身性炎症疾患の合併は宮崎で多くみられたが、東京では全身の炎症性疾患の合併はみられなかった。またATLの合併が宮崎と東京で1例ずつみられたが、これはHU発症直後にくすぶり型のATLと診断された患者と、くすぶり型のATLから急性型への転化と同時にHUがみられた患者であった。

D．考察

本研究では、宮崎と東京においてHUに関する実態調査、検討をおこなった。発症年齢については、1994年の報告では、平均48歳であったが、、今回の調査では、平均59歳と高年齢化がみられた。これは、若年齢のHTLV-1感染者が減少し、若年者のHU発症が少なくなったためと考えられた。

眼合併症については、ぶどう膜炎に合併する緑内障は約20%であるが、HUの緑内障の合併率は36%と高く、これはHTLV-1感染細胞が線維柱体に影響を及ぼし流出路抵抗が上がることで眼圧上昇がみられた可能性が考えられる。これは基礎的な実験を通してそのメカニズムを明らかにしていく必要がある。

甲状腺機能亢進症の合併に関し、1994年の山口らの報告では17.2%でHUに甲状腺機能亢進症の合併がみられたと報告があるが、今回も宮崎で15.7%、東京で22.0%と同程度に合併がみられ、これは甲状腺ホルモンとHUの関連が強く示唆された。

ATLの合併については、２０年前の望月らの報告ではHUにATLの合併はみられないと考えられていたが、今回の調査ではATLの合併は2例にみられた。1例は発症直後にくすぶり型のATLと診断された患者で、もう１例はくすぶり型のATLから急性型への転化と同時発症の患者であり、ATL細胞の急激な増加が血液眼関門を破綻させることで生じた可能性があり、今後検討を要する。

E.結論

HTLV-1に関連する眼科領域における診療指針の作成のために、HUの所見の調査を宮崎と東京で行

った。HUは女性に発症することが多く、両眼性に発症し、またHUの長期的な経過として眼科合併症としては緑内障が多く、また全身合併症としては甲状腺機能亢進症が多く合併することが明らかになり、この情報は診療の現場にとって重要であり、また今後の診療指針の作成に寄与するものと考えられた。

G. 研究発表

1.論文発表

・Koju Kamoi, Manabu Mochizuki:Pre-surround division technique: Precise cracks surrounding the posterior opacity prior to phacoemulsification in posterior polar cataract surgery., J Cataract Refract Surg, 2014.11; 40 (11) : 1764-176

・Toshikatsu Kaburaki, Kenichi Namba, Koh-hei Sonoda, Takeshi Kezuka, Hiroshi Keino, Takako Fukuhara, Koju Kamoi, Kei Nakai, Nobuhisa Mizuki, Nobuyuki Ohguro, :Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab., Jpn. J. Ophthalmol., 2014.03; 58 (2) : 120-130

・Tatsushi Kawaguchi, Yuko Kawazoe, Koju Kamoi, Masaru Miyanaga, Hiroshi Takase, Sunao Sugita, Manabu Mochizuki:Clinical course of patients with Behçet's uveitis following discontinuation of infliximab therapy., Jpn. J. Ophthalmol., 2014.01; 58 (1) : 75-80

・Hiroshi Takase, Reo Kubono, Yukiko Terada, Ayano Imai, Shoko Fukuda, Makoto Tomita, Masaru Miyanaga, Koju Kamoi, Sunao Sugita, Kazunori Miyata, Manabu Mochizuki Comparison of the ocular characteristics of anterior uveitis caused by herpes simplex virus, varicella-zoster virus, and cytomegalovirus., Jpn. J. Ophthalmol., 2014.11; 58 (6) : 473-482

2. 学会発表

・Koju Kamoi, Yukiko Terada, Kazunori Miyata, Manabu Mochizuki, Kyoko Ohno-Matsui. Analysis of complications in patients with HTLV-1 uveitis. Asia-ARVO 2015.02.17

・Koju Kamoi, Yukiko Terada, Kazunori Miyata, Manabu Mochizuki. Association of HTLV-1 uveitis with systemic inflammatory diseases and adult T cell leukemia, The Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting, 2014.05.07

・川口龍史, 尾碕憲子, 村上喜三雄, 鴨居功樹 , 高瀬博 , 杉田直, 造血器悪性疾患に合併した眼底病変に対する前房水を用いた包括的感染症PCRの有用性, 第68回日本臨床眼科学会, 神戸, 2014.11.13

・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

・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

・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

・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

・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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

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

# HTLV-1 関連ぶどう膜炎の臨床像の検討

研究分担者　中尾久美子　鹿児島大学大学院医歯学総合研究科眼科学分野

**研究要旨**

HTLV-1 感染に関連して発症するぶどう膜炎(HTLV-1-associated uveitis: HAU)の臨床像を明らかにするため、血清抗 HTLV-1 抗体陽性の原因不明のぶどう膜炎 201 例の臨床像について解析した。より HAU である可能性が高いと推測される甲状腺機能亢進症を合併した症例では顆粒状硝子体混濁や網膜血管や網膜への顆粒付着が有意に多くみられ、これらの所見が HAU に特徴的な所見である可能性が示唆された。

## A. 研究目的

HTLV-1 関連ぶどう膜炎(HAU)は HTLV-1 感染に関連して発症する眼内炎症性疾患である。HAU には甲状腺機能亢進症が合併することが多く、偶然の合併ではなく、何らかの関連性をもった併発であることが示唆されている。現在のところ、原因を特定できないぶどう膜炎のうち血清抗 HTLV-1 抗体が陽性のものを HAU と診断しており、除外診断を前提としているために他の原因によるぶどう膜炎が含まれる可能性がある。このため、HAU に特徴的な臨床所見を見いだし、より適切な HAU の診断基準の作成に役立たせることを目的として、血清抗 HTLV-1 抗体陽性で原因を特定できないぶどう膜炎の臨床像について解析した。

## B. 研究方法

1987 年から 2014 年に鹿児島大学医学部歯学部附属病院眼科を受診したぶどう膜炎患者のうち、HAU と考えられる血清抗 HTLV-1 抗体陽性の原因不明ぶどう膜炎患者の診療録を後ろ向きに調査し、性、年齢、眼所見（視力、眼圧、眼底所見、蛍光眼底造影所見）、治療経過などについて情報を収集し、解析した。また、より HAU である可能性が高いと推測される HAM や甲状腺機能亢進症を合併した症例と、それらを合併していない症例とで臨床像を比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は文部科学省・厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針　第３の１(2)」の「人体から採取された試料を用いない」、「既存試料等のみを用いる観察研究の場合」に該当するので、当該指針の規定により、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しないが、本研究の意義、目的、方法、問い合わせ先を含む研究の実施について、ホームページ、ポスター等で情報公開を行い、拒否の機会を提供した。また、本研究で得られた資料はすべて連結可能匿名化し、研究計画書に記載した以外の研究には使用せず、個人情報を含む資料は鍵のかかる保管庫で管理した。本研究は

鹿児島大学倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

血清抗HTLV-1抗体陽性で原因を特定できないぶどう膜炎は 201 例あった。このうちHAMを合併した症例(H+群)は21例、甲状腺機能亢進症を合併した症例（B+群）は39例あり、残り141例はこれらの合併はなかった（HB-群)。経過観察期間（中央値）は全例で4か月、H+群 12か月、B+群 12か月、HB-群 2.5か月であった。H+群のうち、11 例はHAMが先行し、8 例はぶどう膜炎が先行し、1例はHAMとぶどう膜炎がほぼ同時期に発症し、1例は発症時期不明であった。B+群はすべて甲状腺機能亢進症が先行しており、治療により甲状腺機能が正常～低下した状態でぶどう膜炎を発症していた。H+群、B+群、HB-群の臨床所見の頻度を表１にまとめた。

1．性・年齢

ぶどう膜炎発症時の平均年齢は全例で48.9歳、H+群 42.5歳、B+群 51.6歳、HB-群 49.1 歳で、H+群は B+群に比べ有意に低かった。

男女比は全例で62：149、H+群 5：16、B+群 1：38、HB-群 57：85 で、3 群とも女性が多く、B+群は H+群および HB-群に比べ有意に女性が多かった。

2．眼所見

患眼は全例で片眼性 63.1%、両眼性36.9%であり、いずれの群も片眼性が多く(61.9～69.2%)、有意差はなかった。

1) 前眼部所見

毛様充血は全例で 10.0%、H+群 0%、B+群 15.4%、HB-群 9.9%にみられ、3群間に有意差はなかった。

前房混濁は全例で 69.7%、H+群 57.1%、B+群 84.6%、HB-群 67.6%にみられ、３群間に有意差はなかった。

角膜後面沈着物はみじん状のものが全例で22.4%、H+群23.8%、B+群23.1%、HB-群22.0%にみられ、3群間に差はみられなかった。顆粒状および豚脂様の角膜後面沈着物は全例で 26.9%、H+群 28.6%、B+群 41.0%、HB-群 22.7%にみられ、B+群はHB-群に比べ有意に多かった。

虹彩結節は全例で 19.9%、H+群 23.8%、B+群 30.8%、HB-群 16.3%にみられ、B+群に多くみられたが、3群間に有意差はなかった。虹彩後癒着は全例で2.5%、H+群 0%、B+群 2.6%、HB-群 2.8%にみられ、いずれの群も頻度は低く、３群間に有意差はなかった。

2) 硝子体・眼底所見

硝子体混濁は全例で89.1%、H+群 90.5%、B+群 94.6%、HB-群 87.2%にみられ、3 群間に有意差はなかった。硝子体混濁の性状としてはみじん状と顆粒状が多くみられ、B+群はHB-群に比べ顆粒状混濁が有意に多かった。

網膜血管白鞘は全例で 14.9%、H+群14.3%、B+群 10.3% 、HB-群 16.3%にみられ、3群間で有意差はなかった。網膜血管への顆粒付着が全例で 7.5%、H+群 4.8%、B+群 15.4%、HB-群 5.7%にみられ、B+群は H+群や HB-群より有意に多かった。網膜への顆粒付着が全例で8.0%、H+群4.8%、B+群 17.4%、HB-群 5.0%にみられ、B+群では H+群や HB-群より有意に多くみられた。網膜滲出病巣は全例で 5.0%、H+群4.8%、B+群 5.1%、HB-群 5.0%にみられ、

３群間に有意差はなかった。

3) 合併症・経過

眼圧上昇は全例で 1.5%、H+群 0%、B+群 0%、HB-群 2.1%にみられ、有意差はなく、３群とも緑内障の合併は少なかった。再発は全例で 27.9%、H+群 33.3%、B+群 51.3%、HB-群 20.4%にみられ、B+群は HB-群に比べ有意に多かった。

表１．血清 HTLV-1 抗体陽性の原因不明ぶどう膜炎の臨床像

| | HTLV-1(+) 原因不明ぶどう膜炎 | | |
|---|---|---|---|
| | HAM 合併 | 甲状腺機能亢進症合併 | 合併なし |
| 症例数 | 21 | 39 | 141 |
| 平均年齢(範囲) | 42.5(14-68) | 51.6(19-71) | 49.1(7-84) |
| 性（男：女） | 5 ： 16 | 1 ： 38 | 57 ： 85 |
| 患眼　片眼性 | 61.9% | 69.2% | 63.8% |
| 　　両眼性 | 38.1% | 30.8% | 36.2% |
| 毛様充血 | 0% | 15.4% | 9.9% |
| 前房混濁 | 57.1% | 84.6% | 67.4% |
| 角膜後面沈着物 | | | |
| 　みじん状 | 23.8% | 23.1% | 22.0% |
| 　顆粒状-豚脂様 | 28.6% | 41.0% | 22.7% |
| 虹彩結節 | 23.8% | 30.8% | 16.3% |
| 虹彩後癒着 | 0% | 2.6% | 2.8% |
| 硝子体混濁 | 90.5% | 94.6% | 87.2% |
| 　みじん状 | 52.4% | 61.5% | 51.1% |
| 　顆粒状 | 28.6% | 48.3% | 29.1% |
| 　ひも状 | 19.0% | 2.6% | 12.1% |
| 　膜状 | 14.3% | 5.1% | 7.1% |
| 　雪玉-小塊状 | 0% | 7.7% | 12.8% |
| 網膜血管白鞘 | 14.3% | 10.3% | 16.3% |
| 網膜血管顆粒付着 | 4.8% | 15.4% | 5.7% |
| 網膜顆粒付着 | 9.5% | 17.9% | 5.0% |
| 網膜綿花状白斑 | 4.8% | 2.6% | 2.8% |
| 網膜出血 | 0% | 0% | 1.4% |
| 網膜滲出病巣 | 4.8% | 5.1% | 5.0% |
| 網脈絡膜変性巣 | 4.8% | 0% | 6.3% |
| 乳頭発赤・浮腫 | 9.5% | 0% | 7.7% |
| 眼圧上昇 | 0% | 0% | 2.1% |
| 再発 | 33.3% | 51.3% | 20.4% |

D. 考察

本研究の結果から、血清抗 HTLV-1 抗体陽性原因不明ぶどう膜炎の臨床像として、(1)中年の女性に多い (2)片眼性が多い (3)毛様充血がみられることは少ない (4)前眼部の炎症所見としては、顆粒状や豚脂様角膜後面沈着物や虹彩結節を伴うことが多いが、虹彩後癒着を生じることは少ない (5)硝子体混濁を伴うことが多く、その性状としてはみじん状および顆粒状を呈することが多い (6)網膜血管および網膜の表面に白色顆粒の付着がみられることがあるが、網膜脈絡膜の滲出病変は少ないという臨床所見が把握された。

HAU の臨床像を検討した研究として 1992 年の「HAU の疫学と臨床に関する多施設共同研究」がある。本研究で得られた血清抗 HTLV-1 抗体陽性原因不明ぶどう膜炎のデータを多施設共同研究のそれと比較すると（表 2)、みじん状および顆粒状硝子体混濁が多いという点は共通していたが、毛様充血、前房混濁、みじん状角膜後面沈着物、豚脂様角膜後面沈着物、虹彩後癒着、眼圧上昇、膜状硝子体混濁、網膜出血、網膜変性病巣が有意に少なかった。このように多施設共同研究と本研究のデータにはかなり違いがみられたが、血清抗 HTLV-1 抗体陽性の原因不明ぶどう膜炎の中には HAU 以外の様々な原因によるぶどう膜炎がどうしても混在するためと考えられる。また、多施設共同研究が HTLV-1 低浸淫地域の施設を含むのに対し、本研究は HTLV-1 高浸淫地域の単一施設のデータであることも理由の一つであるかもしれない。

本研究では、混在する他の原因によるぶどう膜炎の影響をできるだけ除外するため、より HAU である可能性が高いと推測される全身的に HAM を合併している症例や甲状腺機能亢進症を併発している症例と、これらを合併していない症例に分けて臨床像を検討した。３群の比較によ

り、HAM 合併例ではぶどう膜炎の発症年齢が他の群に比べて有意に低いことが明らかになった。甲状腺機能亢進症合併例では女性の発症が有意に多いこと、顆粒状～豚脂様角膜後面沈着物や顆粒状硝子体混濁が多いこと、血管や網膜への顆粒付着が多いこと、再発が多いことが明らかになった。顆粒状硝子体混濁や、血管や網膜への顆粒付着は他の原因によるぶどう膜炎ではあまりみられない所見であり、HAU に特徴的な眼所見である可能性が高いと考えられた。

表２．血清 HTLV-1 抗体陽性の原因不明ぶどう膜炎 -1992 年多施設共同研究との比較-

| | HTLV-1(+) 原因不明ぶどう膜炎 | 1992 年多施設共同研究 原因不明ぶどう膜炎 | |
|---|---|---|---|
| | | HTLV-1(+) | HTLV-1(-) |
| 症例数 | 201 | 50 | 144 |
| 平均年齢(範囲) | 48.9(7-84) | 50.4(22-79) | 47.5 (12-79) |
| 性（男：女） | 62 ： 149 | 17 ： 33 | 46 ： 98 |
| 患眼　片眼性 | 63.1% | 53.1% | 46.5% |
| 両眼性 | 36.9% | 46.9% | 53.5% |
| 毛様充血 | 10.0% | 42.9% | 45.5% |
| 前房混濁 | 69.7% | 91.8% | 93.8% |
| 角膜後面沈着物 | | | |
| みじん状 | 22.4% | 42.9% | 45.5% |
| 顆粒状-豚脂様 | 26.9% | 44.9% | 23.6% |
| 虹彩結節 | 19.9% | 26.5% | 13.4% |
| 虹彩後癒着 | 2.5% | 18.8% | 30.8% |
| 硝子体混濁 | 89.1% | 88.0% | 65.5% |
| みじん状 | 53.2% | 46.9% | 30.2% |
| 顆粒状 | 32.8% | 34.7% | 16.5% |
| ひも状 | 10.9% | 22.4% | 11.5% |
| 膜状 | 7.5% | 36.7% | 18.7% |
| 雪玉-小塊状 | 10.4% | 2.0% | 8.6% |
| 網膜血管炎 | 22.4% | 49.0% | 35.3% |
| 網膜出血 | 1.0% | 12.5% | 10.9% |
| 網膜滲出病巣 | 5.0% | 12.5% | 22.5% |
| 網脈絡膜変性巣 | 5.0% | 14.7% | 8.7% |
| 乳頭発赤・浮腫 | 6.5% | 10.6% | 19.1% |
| 眼圧上昇 | 1.5% | 49.0% | 53.5% |
| 再発 | 27.9% | 41.3% | 51.3% |

## E．結論

血清抗 HTLV-１抗体陽性の原因不明ぶどう膜炎のうち、HAU である可能性が高いと考えられる甲状腺機能亢進症を合併した症例では、顆粒状硝子体混濁、網膜血管や網膜表面への顆粒付着が有意に多く、HAU の特徴的眼所見である可能性が示唆された。本研究結果は適切な HAU 診断基準の作成のために有用なデータとなると考えられる。

## G．研究発表

1．　論文発表

なし

2．　学会発表

なし

## H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3.その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

# HTLV-1と関連する筋疾患に関する研究

## -HAM患者に見られる筋力低下に関する調査-

研究分担者　氏名　　：松浦英治
所属機関：鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学
職名　　：講師

研究要旨： HAMは錐体路症状を中心とする痙性脊髄麻痺を呈する疾患であり、炎症性筋炎はHAMの合併症としては考えられていない。一方、ジャマイカや鹿児島において炎症性筋疾患の疫学的検討からはHTLV-1関連炎症性筋炎の存在が示唆されている。しかしながらHTLV-1筋炎が未だに認知されない理由として、同疾患を臨床的、病理学的に定義する試みがなされてこなかった事がある。我々は本研究を通じてHTLV-1筋炎の疫学的、臨床的、病理学的特徴を明らかにする。対象を収集するに当たり、炎症性あるいは非炎症性筋疾患を合併しているHAM患者が存在する可能性を検討する必要があるため、筋疾患を合併したHAM患者と合併していないHAM患者の臨床的差異を明らかにすることが必要となる。このため、本年度は当院に入院した連続入院症例146名のHAM患者に見られる障害筋をカルテベースに検討し筋炎の予測に有用であるかどうか検討した。その結果、HAM患者の上肢筋力低下は、自覚的にもほとんどみられず、ADLに障害を来さないものの、徒手筋力評価によると大胸筋や三角筋などの近位筋の筋力低下が相当数に認められることが判明した。またほぼ全ての患者において腸腰筋の筋力低下が認められた。HAMの筋力障害は近位筋が多く、合併筋障害との判別が困難であることが明らかとなった。

### A. 研究目的

HAMはHTLV-1ウイルスに感染したヒトの3%前後に発症するウイルス性脊髄炎であり、HAMの発見以来、HAMの臨床症状は詳細に報告されてきた。その主な症状は、①痙性脊髄麻痺（100%）、②排尿障害（93%）、③軽度の感覚障害（53%）、④下半身の発汗障害などであり、胸髄を中心とする慢性脊髄炎の症状としてとらえられている。

一方、HTLV-1に関連する筋炎について疫学的研究によりHTLV-1関連筋炎の存在が示唆されてきた。ジャマイカや日本（鹿児島）に於いて多発性筋炎におけるHTLV-1抗体陽性率が27.5%と一般感染率11.6%に比して有意に高いことが報告されている（1993 鹿児島）。しかしながら、HTLV-1筋炎は臨床的、病理学的に定義することができないためHTLV-1関連筋炎の存在については未だはっきりしない。HAM患者のなかにも炎症性筋疾患が存在する可能性があるため、一般的HAM患者の筋力低下と筋炎合併例のHAM患者の臨床的、病理学的違いを明らかにすることを目的とする。以前、我々はHAM患者の中に筋疾患を合併している患者を経験した。HAM患者にもかかわらず、頸部の筋力低下や近位筋の筋力低下が顕著であったために筋生検を

行い、炎症性筋疾患であることを確認した。筋炎合併例の生検筋について病理学的に検討を加えるとともに、臨床的差異を明らかにするに先立ち、一般的な HAM 患者の筋力障害パターンを明らかにする。

## B. 研究方法

１．HAM と診断された患者で筋炎の確定診断が下された患者について病理学的にさらに検討を加える。

２．過去 10 年間に鹿児島大学病院神経内科に入院した HAM 患者についてカルテベースに臨床情報を収集し、障害筋の分布・特徴について検討した。

## （倫理面への配慮）

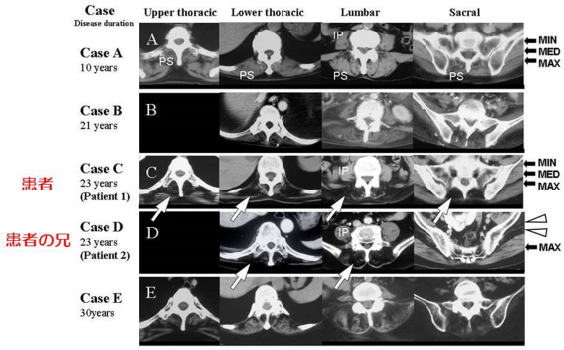
患者情報は収集にあたり全て匿名化され、それ以外に使用することのないセキュリティ対策の施された専用の PC に保存される。患者のカルテ情報を用いた後方視研究であり、患者の同意は不要である。本研究は鹿児島大学の IRB によって認可されている。

## C. 研究結果

１．筋炎を合併していた HAM 患者は CT 検査による画像的検討により特異的な筋萎縮を呈していることが判明した。

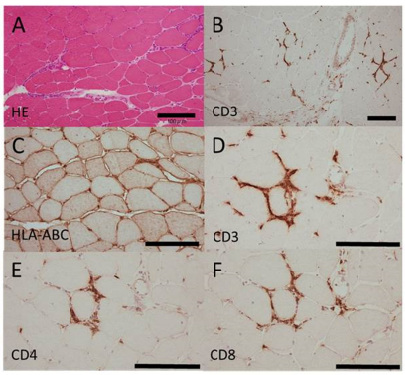
HAM に於いては腸腰筋が障害されるのが一般的であるが、腸腰筋に比して傍脊柱筋の著しい筋萎縮が認められた。

| Case | Age | Sex | Duration of disease | Onset subject | Status | EDSS score |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A | 67 | M | 10 years | Gait disturbance | Walking with stick | 6.5 |
| B | 75 | F | 21 years | Gait disturbance | Bedridden | 9.0 |
| C | 63 | F | 23 years (Case 1) | High back pain | Walking with stick | 6.0 |
| D | 73 | M | 23 years (Case 2) | Low back pain | Bedridden | 8.5 |
| E | 53 | F | 30 years | Gait disturbance | Wheelchair | 7.0 |




Case　C 及び D の HAM＋筋炎の患者は傍脊柱筋の萎縮が顕著であった。
Case　A,B,E は HAM 患者の罹患年数による筋萎縮の比較コントロール。

筋生検：患者(63歳女性)の三角筋




Matsuura et al. *BMC neurology (In press)*

HE 染色では非特異的な単核球浸潤と思われたが免疫染色の結果 HLAno 発現亢進に加え、リンパ球の局所的浸潤が散在的に認められた。

## 2．カルテ検討対象者について

a．H14 年 3 月から H24 年 6 月まで入院加療した HAM 患者のべ 184 人に及んだ。そのうち複数回入院しているものが下記の通りであった。

| 入院回数 | ２回 | ３回 | ４回 | ５回 |
|---|---|---|---|---|
| 患者数 | ２２人 | ３人 | ２人 | １人 |

b．HAM 患者人数としては 146 人だった。
c．146 人中 45 人は別疾患加療目的入院など、適切に筋力評価を行っておらず除外し、HAM 患者 101 人について評価した。

**筋力低下を示した患者について**

a．HAM 患者 101 人のうち、筋力低下がない患者が 3 人いた。のこりの HAM 患者 98 人すべてに下肢筋力低下が認められた。
b．筋力低下のある HAM 患者の 52%は下肢のみに筋力低下が認められた。（48%は頚や上肢にも筋力低下があった）
c．上肢のみ、あるい頚部だけの筋力低下を示した HAM 患者は存在しなかった。
d．下肢と頚部にのみ筋力低下を認めた例が 10.3%（9 例/87 例）に見られた。

**障害されやすい筋について**

＜上肢＞
大胸筋 44.4%
三角筋 22.9%
手根屈筋 18.9%
上腕二頭筋 15.4%
前腕伸筋 14.7%
＜下肢＞
腸腰筋 92.1%
大腿四頭筋 71.4%
前頸骨筋 57%
腓腹筋 43.3%
（Hamstrings は未評価）
＜体幹＞
頸屈筋群 28.7%
頸伸筋群 13.75%

**腸腰筋の筋力低下について**

HAM 患者 101 人のうち腸腰筋の筋力低下は 93 人（92.1%）で認められた。腸腰筋の筋力低下がない患者が 8 人存在。内訳は以下の通り

| | |
|---|---|
| 3 人 | もともと筋力低下が認められない |
| 2 人 | 大腿四頭筋のみ筋力低下 |
| 1 人 | 下腿（TA と GC)の筋力低下 |
| 1 人 | 大胸筋、手根屈筋、前頸骨筋の筋力低下とパーキンソニズムを認める |
| 1 人 | 手根屈筋と四頭筋の筋力低下（＋CTS？） |

**腸腰筋低下の HAM 感度**

腰筋の筋力低下を来していた 93 人のうち、腸腰筋（IP）だけが筋力低下していた患者が 20 人（21.5%）。

**腸腰筋の筋力低下の程度**

a．IP が MMT で 4 未満（45 人）の患者について筋力の平均値は以下の通り。

| | 腸腰筋 | 大腿四頭筋 | 前頸骨筋 | 腓腹筋 |
|---|---|---|---|---|
| MMT(平均) | ２．６ | ３．３ | ３．４ | ３．８ |

b．93 人中 34 人において、TA と GC は、MMT５。
c．IP が MMT で 4 未満（45 人）の患者において TA と GC ともに MMT５である症例が 8 人存在
d．93 人について、2 例を除いて、TA や GC の筋力は IP の筋力と比べて同等かあるいは強かった。

**D． 考案**

HAM における筋力低下は上肢においても、大胸筋、上腕二頭筋、前腕屈筋などの屈筋群の

筋力低下が認められ、頸部の筋とともに近位筋・体幹筋の筋力低下が認められた。従来経験的に知られていたように腸腰筋障害が感度が高かったが、腸腰筋の選択制が高く、他の筋の筋力低下と比べても特徴的であった。HAM の筋力低下は近位筋にも見られ、筋疾患と鑑別することが困難であった。また、この筋力低下が一般的な痙性脊髄麻痺患者にみられる伸展筋群痙性麻痺と同様にとらえて良いか不明な点が残った。

## E. 結論

HAM の筋力低下は近位筋が障害されることが多く、筋障害との鑑別が大変困難であることが明らかとなった。

## F. 研究発表

### 1．論文発表


1. Furukawa Y, Hashiguchi T, Minami R, Yamamoto M, Takashima H. Exacerbation of microcytic anemia associated with cessation of anti-retroviral therapy in an HIV-1-infected patient with beta thalassemia. J Infect Chemother. 2014 Jun;20(6):387-9.
2. Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H. Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. PLOS ONE. 2014;9(5):e86144.
3. Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, Takashima H, Watanabe O, Fukata Y, Fukata M.Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. J Neurosci. 2014;34(24):8151-63.
4. Saito M, Tanaka R, Fujii H, Kodama A, Takahashi Y, Matsuzaki T, Takashima H, Tanaka Y. The neutralizing function of the anti-HTLV-1 antibody is essential in preventing in vivo transmission of HTLV-1 to human T cells in NOD-SCID/¿cnull (NOG) mice. Retrovirology. 2014;11(1):74.
5. Maeda K, Idehara R, Hashiguchi A, Takashima H. A family with distal hereditary motor neuropathy and a K141Q mutation of small heat shock protein HSPB1. Intern Med. 2014;53(15):1655-8.
6. Hashiguchi A, Takashima H et al. Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs J Peripher Nerv Syst. In press
7. Eiji Matsuura, Ryuji Kubota, Yuetsu Tanaka, Hiroshi Takashima and Shuji Izumo. Visualization of HTLV-1 Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. J Neuropathol Exp Neurol. 2015 ;74(1):2-14.
8. **松浦英治　髙嶋博** HTLV-1 **関連脊髄症　別冊** BIO Clinica **慢性炎症と疾患** 3(1), p.29-35, 2014 **年**
9. **松浦英治 出雲周二** HTLV-1 associated myelopathy (HTLV-1 **関連脊髄症**; HAM)**－日常臨床における** HTLV-1 **の理解と** HAM **診断のピットフォール－ 脊椎脊髄ジャーナル** 27(8), p.747-753, 2014 **年**


### 2．学会発表

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, 髙嶋 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, 髙嶋 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, 髙嶋 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. 次世代シークエンサーによる 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, 髙嶋 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, 髙嶋 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)

**G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）**

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

# Ⅲ.研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表

**書籍**

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書　籍　名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **出雲周二** | HTLV-1感染症Ⅱ. ウイルス感染症　遅発ウイルス･レトロウイルス感染症. | **辻　省次** | **アクチュアル脳・神経疾患の臨床　神経感染症を究める** | **中山書店** | **国内** | 2014 | 129-135 |
| **出雲周二** | **HTLV-1感染症付録2　感染症関連ガイドラインと使用上の注意.** | **辻　省次** | **アクチュアル脳・神経疾患の臨床　神経感染症を究める** | **中山書店** | **国内** | 2014 | 349-351 |
| **中村龍文** | **痙性対麻痺（HAMを含む）** | **福井次矢、高木　誠、小室一成** | **今日の治療指針** | **医学書院** | **国内** | 2015 | 897-899 |
| **久保田龍二** | **ヒトＴリンパ球向性ウイルス脊髄症（HAM)** | **小林祥泰、水澤英洋、山口修平** | **神経疾患　最新の治療** 2015-2017 | **南江堂** | **国内** | 2015 | 205-207 |
| 藤田次郎 | 感染症 最近の動向 | 山口 徹, 北原光夫, 福井次矢 | 今日の治療指針 | 医学書院 | 国内 | 2015 | 198-205 |

**雑誌**

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|---|---|---|---|
| 岡山昭彦 | HTLV-1感染と自己免疫疾患におけるclinical questions | 臨床免疫･アレルギー科 | 62(6) | 686－691 | 2014 |
| Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Takajo I, Hashiba Y, Kai Y, Nagatomo Y, Okayama A. | Treatment with anti-tumor necrosis factor biologics agents in human T-lymphotropic virus type 1 positive patients with rheumatoid arthritis. | Arthritis Care Res. | 66 | 788-92 | 2014 |
| Nakamura T, Satoh K, Nakamura H, Yamasaki H | Intracellular cyclic adenosine monophosphate regulates the efficiency of intercellular transmission of human T-lymphotropic virus type I. | Clin Exp Neuroimmunol | 5 | 209-215 | 2014 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|---|---|---|---|
| Nakamura T, Satoh K, Fukuda T, Kinoshita I, Nishiura Y, Nagasato K, Yamauchi A, Kataoka Y, Nakamura T, Sasaki H, Kumagai K, Niwa M, Noguchi M, Nakamura H, Nishida N, Kawakami A | Pentosan polysulfate treatment ameliorates motor function with increased serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 in HTLV-1 associated neurologic disease. | J Neurovirol | 20 | 269-277 | 2014 |
| Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T, Horai Y, Nakashima Y, Arima K, Nakamura T, Koji T, Kawakami A | Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by HTLV-I that induces the niche of the salivary glands of Sjögren's syndrome patients | Arthritis Rheumatol | In press | | 2015 |
| Furukawa Y, Hashiguchi T, Minami R, Yamamoto M, Takashima H. | Exacerbation of microcytic anemia associated with cessation of anti-retroviral therapy in an HIV-1-infected patient with beta thalassemia. | J Infect Chemother. | Jun;20(6) | 387-9 | 2014 |
| Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H. | Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. | PLOS ONE. | 9(5) | e86144 | 2014 |
| Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, Takashima H, Watanabe O, Fukata Y, Fukata M. | Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. | J Neurosci. | 34(24) | 8151-63 | 2014 |
| Saito M, Tanaka R, Fujii H, Kodama A, Takahashi Y, Matsuzaki T, Takashima H, Tanaka Y. | The neutralizing function of the anti-HTLV-1 antibody is essential in preventing in vivo transmission of HTLV-1 to human T cells in NOD-SCID/¿cnull (NOG) mice. | Retrovirology. | 11(1) | 74 | 2014 |
| Maeda K, Idehara R, Hashiguchi A, Takashima H. | A family with distal hereditary motor neuropathy and a K141Q mutation of small heat shock protein HSPB1. | Intern Med. | 53(15) | 1655-8 | 2014 |
| Hashiguchi A, Takashima H et al. | Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs | J Peripher Nerv Syst. | | | In press |
| Eiji Matsuura, Ryuji Kubota, Yuetsu Tanaka, Hiroshi Takashima and Shuji Izumo. | Visualization of HTLV-1 Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. | J Neuropathol Exp Neurol. | 74(1) | 2-14 | 2015 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|---|---|---|---|
| 松浦英治　髙嶋博 | HTLV-1関連脊髄症 | 別冊BIO Clinica 慢性炎症と疾患 | 3(1) | 29-35 | 2014 |
| 松浦英治 出雲周二 | HTLV-1 associated myelopathy (HTLV-1関連脊髄症; HAM)－日常臨床におけるHTLV-1の理解とHAM診断のピットフォール－ | 脊椎脊髄ジャーナル | 27(8) | 747-753 | 2014 |
| Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y. | Anti-CCR4 antibody mogamulizumab targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8+ as well as CD4+ T cells to treat associated myelopathy. | J Infect Dis | 211(2) | 238-248 | 2015 |
| Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. | HLVL-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. | J Clin Invest | 124(8) | 3431-3442 | 2014 |
| Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Yamano Y, Sugano S, Ueda K. | A plasma diagnostic model of human T cell leukemia virus-1 associated myelopathy Running head: Novel severity grade markers for HAM/TS. | Annals of Clinical and Translational Neurology | | | in press |
| Coler-Reilly A, Ando H, Yamano Y. | Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. | Clinical and Experimental Neuroimmunology | 5 | 108-109 | 2014 |
| Kawamata T, Ohno N, Sato K, Kobayashi M, Jo N, Yuji K, Tanosaki R, Yamano Y, Tojo A, Uchimaru K | A case of post-transplant adult T-cell leukemia/lymphoma presenting myelopathy similar to but distinct from human T-cell leukemia virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy. | SpringerPlus | 3 | 581 | 2014 |
| 山野嘉久 | HTLV-1関連脊髄症（HAM） | 別冊日本臨牀　新領域別症候群シリーズ 神経症候群（第2版） | 30 | 153-156 | 2014 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|---|---|---|---|
| 山野嘉久 | HTLV-1の神経障害 | 内科 | 113(6) | 1431 | 2014 |
| 山野嘉久 | HTLV-1関連脊髄症（HAM）の分子病態に基づく治療戦略. | 細胞 | 46(6) | 258-261 | 2014 |
| 山野嘉久 | ヒト細胞白血病ウイルスⅠ型関連脊髄症. | 神経関連感染症　最新医学　別冊 | | 200-205, | 2014 |
| 新谷奈津美, 山野嘉久 | HTLV-1関連脊髄症（HAM）に対する分子標的治療薬開発の現状と将来. | 血液内科 | 68（1） | 30-35 | 2014 |
| 山野嘉久 | 希少な慢性進行性の神経難病 HAM における治療有効性評価モデルの探索 | 臨床評価　別冊 | 41(3) | 504-508 | 2014 |
| Kinjo T, Nabeya D, Nakamura H, Haranaga S, Hirata T, Nakamoto T, Atsumi E, Fuchigami T, Aoki Y, Fujita J. | Acute respiratory distress syndrome due to *Strongyloides stercolaris* infection in a patient with cervical cancer. | Intern Med | | | in press |
| 東新川実和、平田哲生、大城　勝、石川雅士、田中照久、岸本一人、外間　昭、金城渚、金城福則、藤田次郎 | 膵液から活動性の糞線虫を認めた一例 | Clinical Parasitology | 24(1) | 84-86 | 2014 |
| 田中照久、平田哲生、東新川実和、岸本一人、外間　昭、金城福則、池宮城秀一、大屋祐輔、藤田次郎 | イベルメクチン連続投与により軽快した糞線虫過剰感染症候群の1例 | Clinical Parasitology | 24(1) | 87-90 | 2014 |
| 柴原大典、大湾勤子、仲本　敦、知花賢治、藤田香織、久場睦夫、藤田次郎 | 目でみる胸部疾患（117）　ニューモシスチス肺炎 | 国立沖縄医誌 | 34 | 6-7 | 2014 |
| 柴原大典、大湾勤子、知花賢治、仲本　敦、原永修作、藤田次郎 | 嚢胞形成の経過を確認しえた成人T細胞白血病を背景としたニューモシスチス肺炎の1例 | 日呼吸誌 | 4(1) | 96-100 | 2015 |
| Kawashiri SY, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, Kawakami A. | Ultrasonography and magnetic resonance imaging findings of rheumatoid arthritis-like arthritis in a patient with adult T-cell leukemia. | Mod Rheumatol. | Aug 13 | 1-5 | 2014 [Epub ahead of print] |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|---|---|---|---|
| Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Iwamoto N, Horai Y, Kawakami A, Nakamura T | Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome. | Rheumatology (Oxford) | Nov;53(11) | 1977-83 | 2014 |
| Koju Kamoi, Manabu Mochizuki | Pre-surround division technique: Precise cracks surrounding the posterior opacity prior to phacoemulsification in posterior polar cataract surgery. | J Cataract Refract Surg | .11; 40 (11) | 1764-176 | 2014 |
| Toshikatsu Kaburaki, Kenichi Namba, Koh-hei Sonoda, Takeshi Kezuka, Hiroshi Keino, Takako Fukuhara, Koju Kamoi, Kei Nakai, Nobuhisa Mizuki, Nobuyuki Ohguro | Behçet's disease ocular attack s core 24: evaluation of ocular d isease activity before and after initiation of infliximab. | Jpn. J. Ophthalmol. | 03; 58 (2) | 120-130 | 2014 |
| Tatsushi Kawaguchi, Yuko Kawazoe, Koju Kamoi, Masaru Miyanaga, Hiroshi Takase, Sunao Sugita, Manabu Mochizuki | Clinical course of patients with Behçet's uveitis following disc ontinuation of infliximab therapy. | Jpn. J. Ophthalmol. | 01; 58 (1) | 75-80 | 2014 |
| Hiroshi Takase, Reo Kubono, Yukiko Terada, Ayano Imai, Shoko Fukuda, Makoto Tomita, Masaru Miyanaga, Koju Kamoi, Sunao Sugita, Kazunori Miyata, Manabu Mochizuki | Comparison of the ocular chara cteristics of anterior uveitis cau sed by herpes simplex virus, v aricella-zoster virus, and cytom egalovirus. | Jpn. J. Ophthalmol. | 11; 58 (6) | 473-482 | 2014 |