

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27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 出雲 周二

平成28(2016)年 3月

## 目 次

### I 総括研究報告----- (1)

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 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科難治ウイルス病態制御研究センター 出雲周二

### II 分担研究報告----- (19)

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(2)  
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 出雲周二、児玉大介

HAMに随伴した過活動膀胱に対する経口プロスルチアミン療法の有効性の検討  
長崎国際大学人間社会学部 中村龍文

HAMの発症様式からみた予後の特徴と関連バイオマーカーの検討  
聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 山野嘉久

HAM診療マニュアル第2版の改訂について  
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 久保田龍二、京都府立大学大学院・医学研究科 中川正法

HAM診療マニュアル第2版

HTLV-1眼関連疾患の調査  
東京医科歯科大学医学部附属病院 鴨居功樹

HTLV-1関連ぶどう膜炎の全身的予後  
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 中尾久美子

HTLV-1関連ぶどう膜炎 診療の手引き2015

HTLV-1関連炎症性筋炎の診療指針策定に向けて  
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 高嶋博

HTLV-1関連炎症性筋炎の診療指針策定に向けて  
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 松浦英治

HTLV-1陽性関節リウマチ患者の検討に基づく「診療の手引」作成  
宮崎大学医学部 岡山昭彦

HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引(Q&A)案

HTLV-1陽性シェーグレン症候群の手引きについての研究  
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 川上純

HTLV-1陽性シェーグレン症候群の手引きについて

「HTLV-1と糞線虫感染の疫学的検討およびHTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引きの策定」  
琉球大学大学院 藤田次郎

HTLV-1陽性の糞線虫症患者診療の手引き

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- (107)

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、HAM の長期予後に関する後方視調査と治療の検証、非 HAM HTLV-1 関連希少炎症性疾患の後方視的、横断的検索、HTLV-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、HTLV-1 感染症総合対策の基盤を整備することを目的としている。2 年目最終年度の成果として、HAM については、患者データベースの解析や「HAM ねっと」を活用した疫学調査により得られた結果を踏まえ、全国の HAM の臨床家・研究者 12 名で HAM 診療マニュアル改訂版の策定委員会を組織して、「HAM 診療マニュアル改訂版」を発行、全国の HAM 診療施設に送付した。また、重症度分類については「Osame の運動機能障害度」が HAM の進行や治療による改善をよく反映し、海外でも認知度が高いため、当面これをもちいることが妥当であると判断された。非 HAM HTLV-1 関連希少炎症性疾患に関して、HTLV-1 (関連)ぶどう膜炎症例の臨床データをもとに「HTLV-1 関連ぶどう膜炎の診療の手引き」を作成した。また、シェーグレン症候群における抗 HTLV-1 抗体陽性患者の特徴と予後を後方視的に解析し、論文として報告、「HTLV-1 陽性シェーグレン症候群の診療ガイドライン」を作成した。炎症性筋疾患についても多発性筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎で 20-30% と高率に HTLV-1 陽性であること、HAM 患者中に筋炎合併例が存在し、特徴的な筋力低下のパターンを示すことを見いだした。また、HTLV-1 筋炎の臨床病型として傍脊柱筋の障害が顕著な axial myopathy を論文発表した。琉球大学入院患者の糞線虫感染と HTLV-1 感染の関連を検討し、英文論文として発表した。自験例の検討および文献収集を行い「HTLV-1 陽性の糞線虫症患者診療の手引き」を策定した。HTLV-1 陽性難病患者については、HTLV-1 陽性関節リウマチ患者のコホートの解析をすすめ、ATL 発症リスクや生物学的製剤などの治療効果についての検討結果と最新の文献の報告をもとに「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引」を作成した。本研究により、HTLV-1 陽性者に生じる種々の難治性炎症性疾患を「HTLV-1 感染症」として包括的にとらえ、HTLV-1 感染症総合対策に資する診療基盤が整備された。

分担研究者

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

研究協力者

鹿児島大学医学部・歯学部附属病院

講師 藤井一恭

宮崎大学 医学部

准教授 天野正宏

## 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。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。

HAM の長期予後に関する後方視調査と治療の検証

非 HAM HTLV-1 関連希少炎症性疾患の後方視的、横断的検索

HTLV-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

2 年目の本年最終年度は 6 月 17 日に第 1 回班会議を開催し、各班員の分担疾患についてこれまでの研究の流れ進捗状況について報告し、目標・成果物の達成に向けた道程を確認した。また、11 月 23 日に岡山班と合同で班会議を開催し、目標・成果物の達成に向けた進捗状況を確認し、対象の疾患について現時点での診療の指針となるマニュアル、手引きなどの作成を行った。

(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た。

## 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

#### 1) 長期予後と関連する予後不良因子の同定

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383名のデータについて前向きに追跡調査した。その結果、HAMは発症様式、すなわち病初期の疾患活動性がその後の予後と関連する特徴を有しており、HAMの診療における発症早期の疾患活動性の評価とそれに応じた適切な治療介入の重要性が示唆された。さらに、HAM患者の疾患活動性を見極めるバイオマーカーとして髄液ネオプテリン、髄液CXCL10が有用である可能性が示唆された。今後は症例数を増やしてHAM診療ガイドライン作成に資する正確なカットオフ値、基準値を確立していくことが重要である。HAMの診療の最終目標は、HAM患者の長期予後の改善である。この目的を達成していくためには、HAM診療ガイドラインの確立に向けた更なる研究の推進や、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望まれる。

## 2) 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

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。昨年度、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ていることを明らかにした。本

年度は昨年に引き続きHAMの臨床診断への影響の検討を行った。血清検体ではCLIA法、CLEIA法ともPA法同様に問題なく置き換え可能だが、髄液検体についてはCLIA法では特異度に、CLEIA法では感度に問題があり、特徴を考慮の上、置き換え可能と考えられた。またHAM、HCの鑑別目的にカットオフ値を設定可能かどうかについてROC分析を行い検討したが、感度、特異度両方とも90%程度を満足できるカットオフ値は見いだせず、PA法でも新世代でもカットオフ値を設定しない方が良いと考えられた。

## 3) HAM患者の排尿障害評価に関する検討

HAM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。昨年度、尿流動態検査および過活動膀胱の尿中バイオマーカーであるNerve Growth Factor (NGF)、Adenosine triphosphate (ATP)の解析より、HAMに随伴する過活動膀胱に経口プロスルチアミン療法が有効であることを報告したが、今回さらに尿中バイオマーカーの解析を追加検討した。

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、および近年過活動膀胱で注目されている、尿中バイオマーカー8-OHdG、PGE2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患者に随伴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より強く示唆された。今後、効果発現の機序に関して検討する必要がある。

## 4) 「HAM診療マニュアル」の改訂

HAM 診療マニュアル初版は、2013 年に作成された。その後 3 年間 HAM の経過やバイオマーカーについての新知見が追加されたことや、急性に進行する HAM 患者が少なからず存在することが明らかになってきた。また、HAM の診断基準に関して世界に 4 つのものがあるがそれぞれ一長一短があり、より簡便でわかりやすいものが必要と考えられた。これらの点を考慮し、本研究班の分担研究者を中心に、HAM 患者の診療経験豊富な医師による委員会を組織し、「HAM 診療マニュアル」の改訂作業を行った。改訂版においては以下の変更を行った。

1. 4 つの診断基準を基に本研究班で新たに診断基準を作成した。

2. 新しく HAM の経過・バイオマーカーの章を追加した。特に急性に進行する HAM 患者が存在すること、また急速進行する HAM 患者には適切な治療が必要であるため、新診断基準に参考項目としてそのことを追加した。

3. 急速進行期の定義および診断アルゴリズムに関して再検討を加えた。

4. 重症度分類として、これまで広くもちいられている「納の運動障害度」(OMDS) が当面妥当であることが確認された。

改訂したマニュアルは印刷し、HAM 患者の診療経験のある神経内科診療施設を中心に、全国……箇所の診療施設に送付するとともに、ウェブサイト「HTLV-1 情報サイト」公開し、ダウンロード可能とした。

## 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

中尾は、HTLV-1 関連ぶどう膜炎(HAU)に特徴的な臨床所見を見だし、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、昨年度、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の特徴について明らかにした。本年度はその特徴を見だし、HAU と診断

した 200 例の全身的予後について検討した。2 例が ATL を発症し、うち 1 例は HAU 発症時の内科検査でくすぶり型 ATL と診断され、もう 1 例は HAU 発症 4 年後に ATL を発症した。HAM を発症した症例が 25 例あり、うち 13 例は HAM が先行し、10 例は HAU が先行していた。47 例が甲状腺機能亢進症を発症しており、甲状腺機能亢進症が先行してチアマゾール内服治療開始数週間～9 年(中央値 11 ヶ月)後に HAU を発症していた。HAM と甲状腺機能亢進症の併発が 2 例あった。HAU を発症した HTLV-1 キャリアは HAM の発症頻度が一般キャリアより高い可能性がある。HAU による眼科受診をきっかけに HAM や ATL が判明する症例があり、眼科医は全身症状にも留意する必要がある。

全国で 100 万人以上存在する HTLV-1 感染者の一部に難治性のぶどう膜炎や ATL 関連眼病変がみられ、視覚障害が起こるが、HTLV-1 関連眼疾患に関する知見は眼科医師に十分に浸透しているとは言えず、また、HTLV-1 眼関連疾患の診療の際に眼科医師がどのような情報を必要としているか明らかではない。鴨居は全国の眼科医が HTLV-1 眼関連疾患の診療時に必要としている事項を集取・解析し、それに基づいた診療の手引きを作成することを目的として全国の大学病院と日本眼炎症学会所属施設に HTLV-1 関連眼疾患診療状況についてアンケート調査を行ない、現在の HTLV-1 関連疾患における診療状況と、眼科医師が必要とする情報について解析した。HTLV-1 感染による眼疾患について情報提供が必要か、という問いに対し 72% の施設で必要であるとの回答が得られ、また、特に必要な情報として、1. 最新の疫学調査 2. 感染経路 3. 治療法と予後 3. 免疫抑制剤や生物学的製剤のリスク 4. 説明(インフォームド Consent)のポイント 5. パンフレットの要望、などが挙げられた。

これら眼科医が必要とする情報を網羅させる形で、HTLV-1 関連ぶどう膜炎の診療の手引きを作成した。HTLV-1 関連眼疾患は全国各地で診療経験があることが明らかになり、また HTLV-1 関連

眼疾患に関する情報が不足しているため診療に苦慮している状況であり、HTLV-1 関連ぶどう膜炎の診療の手引は眼科医師の一助になると考えられた。

## 2) シェーグレン症候群

HTLV-1 感染の高浸淫地域である長崎県では HTLV-1 感染はシェーグレン症候群のリスクファクターであること、HAM にはシェーグレン症候群が高頻度に合併すること、抗 HTLV-1 抗体陽性シェーグレン症候群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。川上らは昨年度、疫学的な観点からシェーグレン症候群と HTLV-1 感染との関連を後方視的に解析し、抗 HTLV-1 抗体陽性・シェーグレン症候群の臨床像についての再評価をおこない、HAM に合併したシェーグレン症候群において独立した臨床的特徴を有していることを示した。本年度はこれらの結果を元に抗 HTLV-1 抗体陽性のシェーグレン症候群の診療の手引きの作成をすすめた。現時点で、SS 診療開始時に抗 HTLV-1 抗体を測定の実用性を示すエビデンスは無いこと、フローチャートを用いて、抗 HTLV-1 抗体測定の有無を確認し、陽性であれば、HAM、ATL および HTLV-1 関連ぶどう膜炎の有無を確認の上、フォローアップを行うこと、腺症状のみの場合、補充療法を行い、腺外症状合併の場合はステロイド投与を考慮することなどを記載した。

## 3) 炎症性筋疾患

従来、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きたものの、いまだに認知されない理由として、その後、同疾患を疫学的に臨床的、病理学的に検討する試みがほとんどなされてこなかった点あげられる。高嶋、松浦は昨年度、HAM 患者のなかに炎症性筋疾患が存在する可能性を考え、一般的な HAM 患者の筋力障害パターンを解析し、HAM の筋力低下は従来経験的に知られていたように腸腰筋の選択性高く、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・体幹筋の筋力低下も認められた。他の筋の筋力低下と比べても特徴的であった。この筋力低下の分布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という問題点を浮かび上がらせた。今年度は、筋炎を合併していると考えられた HAM 患者の臨床症状や画像的特徴を検討した。筋炎合併 HAM 患者は傍脊柱筋の萎縮が顕著で、組織学的には、萎縮筋には炎症細胞が多数認められ、特に CD4 陽性あるいは CD8 陽性リンパ球が筋周囲に浸潤していることが明らかとなった。

松浦らは HTLV-1 に関連する筋炎の疫学的、臨床的、病理学的特徴を明らかにし、HTLV-1 関連炎症性疾患の診療に資する情報を集積した。その結果、鹿児島大学の炎症性筋疾患では高率に HTLV-1 感染が認められ、炎症性筋疾患の病態に関与している可能性が示唆された。また、HTLV-1 感染筋炎と非感染筋炎では疾患の経過に差異が認められた。特に封入体筋炎においては NT5C1A 抗体と HTLV-1 は負の相関が認められ、通常の封入体筋炎とは異なる機序が関わっていることが示唆された。

## 4) 糞線虫症

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ている。藤田らが HTLV-1 感染の有無と糞線虫症の病態について昨年引き続き調査を進めた。1991 年 1 月から 2014 年 12 月までに琉球大学医学部附属病院第一内科に入院した患者のうち普通寒天平板培地法にて糞線虫検査、血液検査にて抗 HTLV-1 抗体測定をした 5209 例(男性 3154 例、女性 2055 例)を対象とした。対象の性、出生年、糞線虫感染および HTLV-1 感染の有無に関し検討した。全体

の糞線虫感染率は5.2%で、男性の糞線虫感染率(6.3%)は女性の糞線虫感染率(3.6%)と比較して有意に高かった。また糞線虫の感染率は若年者ほど低く、出生年が1960年以降の患者には糞線虫感染を認めなかった。全体のHTLV-1感染率は13.6%であり、女性の感染率(15.5%)は男性の感染率(12.3%)と比較して有意に高かった。またHTLV-1感染率は若年者ほど低くなっていた。またHTLV-1感染者はHTLV-1非感染者と比較して糞線虫感染率が有意に高い結果となった。以上の結果を踏まえた上で、「HTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引き」の策定を行った。

### 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。岡山らはこれまでの研究から、HTLV-1陽性関節リウマチ患者の特徴として、TNF阻害剤の投与によるウイルスマーカーの変化はなく、治療がATL発症リスクを上昇させる結果は認められなかった。しかしながら文献的にはバイオ製剤治療中にATL発症した症例報告がある。またHTLV-1陽性関節リウマチ患者の病勢および治療反応性に関してリウマチの炎症が強く、TNF阻害剤投与後の治療抵抗性も観察された。しかし結論を出すにはさらに大規模な比較を行う必要があると考えられた。このような成績およびAMED研究班で得られた研究結果も参考にHTLV-1陽性関節リウマチ患者の実臨床に携わっている医師に現在の情報を提供することを目的として、「HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引」を本邦ならびに世界的にも初めて作成した。この作成は日本リウマチ学会、日本HTLV-1学会

の協力も得て行われ、現在の一般医療機関において有用かつ充分実施可能なものとなったと考えている。しかしいまだ十分なエビデンスが得られていない項目もあり、今後さらに研究をつづけ継続的に改訂を行い、より有用なものを目指している。

### 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。しかし、これらの難治性炎症性疾患は、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、各診療領域で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性疾患について、「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。

2年目の最終年度は6月17日に第1回班会議を開催し、各班員の分担疾患についてこれまでの研究の流れ進捗状況について報告し、目標・成果物の達成に向けた道程を確認した。また、11月23日に岡山班と合同で班会議を開催し、目標・成果物の達成に向けた進捗状況を確認した。

HAMについては、各診療機関の患者データベースの解析や「HAMねっと」を活用した疫学調査により得られた結果を踏まえ、全国のHAMの臨床家・研究者12名でHAM診療マニュアル改訂版の策定委員会を組織して、診断基準、運動障害度、急性期の定義、診断アルゴリズムについて議論し改訂事項を決定、HAMの臨床経過についての新章を追加し、「HAM診療マニュアル改訂版」を発行し、全国のHAM診療施設に送付した。

また、重症度分類として現在広くもちいられている「Osameの運動機能障害度」は、HAMの進行や、治療による改善をよく反映していることが確認され、海外でも認知度が高いため、当面これをもちいることが妥当であると判断された。

非HAM HTLV-1 関連希少炎症性疾患に関して、鹿児島大学、東京医科歯科大学、東京大学医科学研究所病院、宮田眼科病院でHTLV-1 (関連)ぶどう膜炎症例の選定、調査を進め、平成26年度に調査した臨床データをもとに「HTLV-1 関連ぶどう膜炎の診療の手引き」を作成した。また、長崎大学でシェーグレン症候群における抗HTLV-1 抗体陽性患者の特徴と予後を後方視的に解析し、原著論文として報告した。これらをもとに「HTLV- 陽性シェーグレン症候群の診療ガイドライン」を作成した。炎症性筋疾患についても、鹿児島大学神経内科症例の後ろ向き疫学調査により、多発性筋炎、皮膚筋炎、封入体筋炎で20～30%という高い割合でHTLV-1 陽性であることを確認した。HAM患者中に筋炎合併例が存在し、特徴的な筋力低下のパターンを示すことを見いだした。また、HTLV-1 筋炎の臨床病型を解析し、傍脊柱筋の障害が顕著な axial myopathy が浮かび上がり、論文発表した。琉球大学入院患者の糞線虫感染とHTLV-1 感染の関連を検討し、英文論文として発表した。自験例の検討および文献収集を行い「HTLV-1 陽性の糞線虫症患者診療の手引き」を策定した。

HTLV-1 陽性難病患者については、宮崎大学、長崎大学が協力してHTLV-1 陽性関節リウマチ患者のコホートの解析をすすめ、ATL 発症リスクや生物学的製剤などの治療効果についての検討結果と最新の文献的報告をもとに「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引」を作成した。リウマチ学会、HTLV-1 学会における検討、全国のリウマチ診療施設よりパブコメを得て、ホームページで公表予定である。

## E. 結論

本研究により、HTLV-1 陽性者に生じるHAMをはじめとする種々の慢性炎症性疾患を「HTLV-1 感染症」として包括的にとらえ、HTLV-1 感染症総合対策に資する診療基盤として、各対象疾患の診療をサポートするマニュアル、手引きが整備された。

## F. 健康危険情報

HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシipientへの生体腎移植は、HAMの発症リスクが高く発症後の経過も急速で重篤化する傾向が強いことを示し、健康危険情報として報告した。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

出雲周二

[1]出雲周二. ヒトTリンパ球向性ウイルス1型 (HTLV-1) 関連脊髄症. 臨床神経内科学 (改訂6版) 平山恵造 監修, pp309-312, 南山堂.

[2]出雲周二, 邢惠琴. 脳炎とミクログリア - HIV 脳炎・脳症におけるミクログリアの病態を中心に -

[3]Clinical Neuroscience, 33(12): 1369-1371, 2015. Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Naruse I, Yamagishi M, Nakashima M, Momose H, Araki K, Mizukami T, Mizusawa S, Okada Y, Ochiai M, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Nosaka K, Uchimaru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Satake M, Okayama A, Mochizuki M, Izumo S, Saito S, Itabashi K, Kamihira S, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Standardization of Quantitative PCR for Human T-Cell Leukemia Virus Type 1 in Japan: a Collaborative Study. J Clin Microbiol. 53(11):3485-912015.

[4]Sakiyama Y, Kanda N, Higuchi Y, Yoshimura M, Wakaguri H, Takata Y, Watanabe O, Yuan J, Tashiro Y, Saigo R, Nozuma S, Yoshimura A, Arishima S, Ikeda K, Shinohara K, Arata H,

Michizono K, Higashi K, Hashiguchi A, Okamoto Y, Hirano R, Shiraishi T, Matsuura E, Okubo R, Higuchi I, Goto M, Hirano H, Sano A, Iwasaki T, Matsuda F, Izumo S, Takashima H. New type of encephalomyelitis responsive to trimethoprim/sulfamethoxazole treatment in Japan. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2(5):e143, 2015.

#### 岡山昭彦

[1]Ishida Y, Yukizaki C, Okayama A, Kataoka H. Glutathione As Preventive and Therapeutic Target of Adult T-Cell Leukemia /Lymphoma and Its Regulation by Carnosol, a Functional Food Ingredient. Nova Science Publishers, Inc. 2015; 127-144.

[2]Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Naruse I, Yamagishi M, Nakashima M, Momose H, Araki K, Mizukami T, Mizusawa S, Okada Y, Ochiai M, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Nosaka K, Uchimarui K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Satake M, Okayama A, Mochizuki M, Izumo S, Saito S, Itabashi K, Kamihira S, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Standardization of Quantitative PCR for Human T-cell Leukemia Virus Type 1 in Japan: A Collaborative Study. *J Clin Microbiol.* 2015. [Epub ahead of print]

#### 中村龍文

[1]Nakamura H, Shimizu T, Takagi Y, Takahashi Y, Horai Y, Nakashima Y, Sato S, Shiraishi H, Nakamura T, Fukuoka J, Nakamura T, Kawakami A. Reevaluation for clinical manifestations of HTLV-I-seropositive patients with Sjögren's syndrome. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015;16:335.

[2]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;67:1096-1106.

[3]Nakamura T, Satoh K, Fukushima N. Involvement of C-X-C chemokine receptor type-4 signaling in the efficiency of intercellular transmission of human T-lymphotropic virus type I. *Clin Exp Neuroimmunol* 2016;in press.

[4]中村龍文, 佐藤克也. HTLV-I 関連脊髄症/熱帯性痙性不全対麻痺症 (HAM/TSP). 免疫症候群 (第2版) その他の免疫疾患を含めて .日本臨牀. 2015;34:93-97.

[5]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.NEUROINFECTION: 2015;20:13-17.

[6]中村龍文, 松尾朋博:【神経疾患と感染症 update】HTLV-I 関連脊髄症 . BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩. 2015;67;845-858.

#### 高嶋博

[1]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.

[2]Matsuura E, Yoshimura A, Nozuma S, Higuchi I, Kubota R, Takashima H. Clinical presentation of axial myopathy in two siblings with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *BMC Neurol.* 2015 Feb 28;15:18. doi: 10.1186/s12883-015-0275-7

[3]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.

[4]Sakiyama Y, Kanda N, Higuchi Y, Yoshimura M, Wakaguri H, Takata Y, Watanabe O, Yuan J, Tashiro Y, Saigo R, Nozuma S, Yoshimura A, Arishima S, Ikeda K, Shinohara K, Arata H, Michizono K, Higashi K, Hashiguchi A, Okamoto Y, Hirano R, Shiraishi T, Matsuura E, Okubo R, Higuchi I, Goto M, Hirano H, Sano A, Iwasaki T, Matsuda F, Izumo S, Takashima H. New type of encephalomyelitis responsive to trimethoprim /sulfamethoxazole treatment in Japan. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 13;2(5):e143. 2015 Aug

[5]Hashiguchi A, Higuchi Y, Nomura M, Nakamura T, Arata H, Yuan J, Yoshimura A, Okamoto Y, Matsuura E, Takashima H. Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs *J Peripher Nerv Syst.*;19(4):311-6. 2014 Dec

#### 中川正法

[1]Yasuma K, Yasunaga J, Takemoto K, Sugata K, Mitobe Y, Takenouchi N, Nakagawa M, Suzuki Y, Matsuoka M. HTLV-1 bZIP factor impairs anti-viral immunity by inducing co-inhibitory molecule, T cell immunoglobulin and ITIM domain (TIGIT). *PLoS Pathog.* 12(1):e1005372,2016.

#### 久保田龍二

[1]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]Matsuura E, Yoshimura A, Nozuma S, Higuchi I, Kubota R, Takashima H: Clinical presentation of axial myopathy in two siblings with HTLV-1 associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *BMC Neurol.* 15: 18, 2015.

[3]久保田龍二: 神経疾患最新の治療 2015-2017。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 編集。pp205-207, 南江堂。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):238-48, 2015.

[2]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.

*Ann Clin Transl Neurol,* 2(3):231-240, 2015

[3]Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Naruse I, Yamagishi M, Nakashima M, Momose H, Araki K, Mizukami T, Mizusawa S, Okada Y, Ochiai M, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Nosaka K, Uchimarui K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Satake M, Okayama A, Mochizuki M, Izumo S, Saito S, Itabashi K, Kamihira S, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Standardization of Quantitative PCR for Human T-cell Leukemia Virus Type 1 in Japan: A Collaborative Study. *J Clin Microbiol.* 2015. [Epub ahead of print]

[4]Martin F, Inoue E, Cortese ICM, de Almeida Kruschewsky R, Adonis A, Grassi MFR, Galvão-Castro B, Jacobson S, Yamano Y, Taylor GP, Bland M. Timed walk as primary outcome measure of treatment response in clinical trials for HTLV-1-associated myelopathy: a feasibility study. *Pilot and Feasibility Studies* 2015, 1:35, 2015

- [5]Yasuma K, Matsuzaki T, Yamano Y, Takashima H, Matsuoka M, Saito M. HTLV-1 subgroups associated with the risk of HAM/TSP are related to viral and host gene expression in peripheral blood mononuclear cells, independent of the transactivation functions of the viral factors. *J Neurovirool*. 2015.[Epub ahead of print]
- [6]Bangham C, Araujo A, Yamano Y & Taylor G. HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 2015.
- [7]Yamano Y. How does human T-lymphotropic virus type 1 cause central nervous system disease? The importance of cross-talk between infected T cells and astrocytes. *Clin Exp Neuroimmunol*, 6(4):395-401, 2015.
- [8]山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症(HAM) - 分子病態解明による治療薬開発の新展開. *医学のあゆみ*, 255(5):485-490, 2015.
- [9]山野嘉久. HAM に対するヒト化 CCR4 抗体の医師主導治験. *臨床評価*, 43(2):418-421, 2016.
- [10]石塚賢治, 山野嘉久, 宇都宮與, 内丸薫. HTLV-1 キャリア外来の実態調査. *臨床血液*, 56(6):666-672, 2015.
- [11]山内 淳司, 佐藤 知雄, 八木下 尚子, 新谷 奈津美, 力石 辰也, 山野 嘉久, 柴垣 有吾. HTLV-1 陽性ドナーからの生体腎移植によりレシピエントに発症する HAM の特徴. *日本透析医学会雑誌*, 48(1):483, 2015.
- [12]山野嘉久, 新谷奈津美, 八木下尚子, 佐藤知雄. 免疫性神経疾患 - 基礎・臨床研究の最新知見 -. *日本臨牀*, 73(7):546-553, 2015.
- [13]山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症(HAM). *難病事典*, 2-5, 2015.
- [14]山野嘉久. 痙性対麻痺(HAM を含む). *今日の治療指針 2016*, 山口 徹, 北原光夫 監修. P964-965, 医学書院, 東京, 2016.
- [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 stercoralis* infection in a patient with cervical cancer. *Intern Med*. 54:83-87, 2015
- [2]東新川実和, 田中照久, 平田哲生, 外間 昭, 名嘉栄勝, 藤田次郎. 糞線虫症患者の駆虫前後での症状と検査結果の比較検討. *Clinical Parasitology*. 26:32-35, 2015
- [3]金城武士: 目で見える寄生虫疾患 糞線虫症(呼吸器疾患) 目で見える感染症. 原永修作, 藤田次郎(編). 羊土社. 147-9. 2015
- [4]田中照久: 目で見える寄生虫疾患 糞線虫症(消化器疾患). 目で見える感染症. 原永修作, 藤田次郎(編). 羊土社. 150-2. 2015
- [5]金城福則, 仲村将泉, 内間庸文, 田中照久, 金城 徹, 平田哲生, 藤田次郎, 外間昭. 糞線虫症. *G. I. Research*. 23, 242-7, 2015
- [6]外間 昭. 糞線虫症. *今日の治療指針 2016*. 福井次矢, 高木 誠, 小室一成(編). 医学書院. 224-5, 2016
- [7]平田哲生. 糞線虫症. *寄生虫症薬物治療の手引き改訂第 9.0 版*. 丸山治彦, 加藤康幸, 木村幹男, 日谷明裕(編). 日本医療研究開発機構 新興
- [8]再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な治療診断体制の構築」. Pp58-59. 2016.
- [9]Tanaka T, Hirata T, Parrott G, Higashiarakawa M, Kinjo T, Kinjo T, Hokama A, Fujita J: Relationship among *Strongyloides stercoralis* infection, Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection, and cancer: A 24-year cohort inpatients study in Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg*. 94:365-70, 2016

川上純

- [1]Nakamura H, Shimizu T, Takagi Y, Takahashi Y, Horai Y, Nakashima Y, Sato

藤田次郎



S, Shiraishi H, Nakamura T, Fukuoka J, Nakamura T, Kawakami A. Reevaluation for clinical manifestations of HTLV-I-seropositive patients with Sjögren's syndrome. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 Nov 4;

#### 鴨居功樹

- [1] Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. *Intraocular Inflammation.* pp1197-1202. Springer. 2016. Kamoi K, Nagata Y, Mochozuki M, Kobayashi D, Ohno N, Uchimaruru K, Tojo A, Ohno-Matsui K. Formation of Segmental Rounded Nodules During Infiltration of Adult T-Cell Leukemia Cells Into the Ocular Mucous Membrane. *Corena.* 35:137-139. 2016.
- [2] 宮永 将, 高瀬 博, 川口 龍史, 鴨居 功樹, 清水 健太郎, 横田 眞子, 杉田 直, 望月 學. *日本眼科学会雑誌.* 119:678-685. 2015.
- [3] 尾碇 憲子, 川口 龍史, 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包括的感染症 PCR の有用性. *臨床眼科.* 69: 1323-1327. 2015.

#### 松浦英治

- [1] 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.
- [2] Matsuura E, Yoshimura A, Nozuma S, Higuchi I, Kubota R, Takashima H. Clinical presentation of axial myopathy in two siblings with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *BMC Neurol.* 2015 Feb 28;15:18. doi: 10.1186/s12883-015-0275-7
- [3] 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.

- [4] Sakiyama Y, Kanda N, Higuchi Y, Yoshimura M, Wakaguri H, Takata Y, Watanabe O, Yuan J, Tashiro Y, Saigo R, Nozuma S, Yoshimura A, Arishima S, Ikeda K, Shinohara K, Arata H, Michizono K, Higashi K, Hashiguchi A, Okamoto Y, Hirano R, Shiraishi T, Matsuura E, Okubo R, Higuchi I, Goto M, Hirano H, Sano A, Iwasaki T, Matsuda F, Izumo S, Takashima H. New type of encephalomyelitis responsive to trimethoprim /sulfamethoxazole treatment in Japan. *Neuro Immunol Neuroinflamm.* 13;2(5):e143. 2015 Aug
- [5] Hashiguchi A, Higuchi Y, Nomura M, Nakamura T, Arata H, Yuan J, Yoshimura A, Okamoto Y, Matsuura E, Takashima H. Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs *J Peripher Nerv Syst.*;19(4):311-6. 2014 Dec

#### 2.学会発表

##### 岡山昭彦

- [1] 梅北邦彦, 日高利彦, 岡山昭彦. ヒト T リンパ 向性ウイルス 1 型(HTLV - 1)感染は関節リウマチの病態を修飾し生物学的製剤の治療抵抗性に関与する. 第 112 回日本内科学会総会・講演会. アレルギー・膠原病 167. 2015. (4 月 10 日-12 日 (10 日発表), 京都府京都市, みやこめっせ)
- [2] 宮内俊一, 梅北邦彦, 岡山昭彦. リウマチ性疾患の診療における HTLV-1 感染の意義に関する診療実態調査. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会. ポスターセッション PS2-21 リウマチ性疾患の合併症 2 P2-234. 2015. (4 月 23 日-25 日(24 日発表), 愛知県名古屋市, 名古屋国際会館)
- [3] 倉光球. 大隈和, 矢持忠徳, 山野嘉久, 長谷川寛雄, 上平憲, 岡山昭彦, 久保田龍二, 出雲周二, 成瀬功, 相良康子, 佐竹正博, 渡邊俊樹, 山口一成, 浜口功. HTLV-1 核酸検査の標準化

および検出感度の検討:多施設共同研究. 第2回日本HTLV-1学会学術集会. Session 2 バイオマーカー O-10. 2015. (8月21日-23日(22日発表), 東京都港区, 東京大学医科学研究所1号館講堂)

[4]鴨居功樹, 岡山昭彦, 大野京子. ATL 関連眼疾患に関する診療の現状:全国アンケート調査結果. 第2回日本HTLV-1学会学術集会.

Session 6 HAM・関連疾患 O-30. 2015. (8月21日-23日(23日発表), 東京都港区, 東京大学医科学研究所1号館講堂)

[5]梅北邦彦, 宮内俊一, 野村創, 梅木一美, 久保和義, 松田基弘, 河野彩子, 岩尾浩昭, 小村真央, 楠元規生, 高城一郎, 長友安弘, 日高利彦, 岡山昭彦. HTLV-1感染による関節リウマチ病態の修飾機構の検討. 第2回日本HTLV-1学会学術集会. Session 6 HAM・関連疾患 O-31. 2015. (8月21日-23日(23日発表), 東京都港区, 東京大学医科学研究所講堂)

[6]福元拓郎, 池辺詠美, 緒方正男, 長谷川寛雄, 岡山昭彦, 田中勇悦, 伊波英克. 当講座で樹立したATL患者末梢血由来細胞株のFACS解析およびHTLV-1プロウイルスの挿入部位の特定とプロウイルスゲノム塩基配列の解読. 第2回日本HTLV-1学会学術集会. ポスター発表 P-23. 2015. (8月21日-23日(23日発表), 東京都港区, 東京大学医科学研究所1号館講堂)

[7]Umekita K, Miyauchi S, Kubo K, Umeki K, Nomura H, Mao Komura M, Iwao K, Takajo I, Nagatomo Y, Toshihiko Hidaka T, Okayama A. IL-6 May Have an Important Role in the Resistance to Anti-TNF Therapies of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) Positive Rheumatoid Arthritis (RA) Patients; HTLV-1 Infected Cells Activate the Inflammatory Responses of RA Synovial Fibroblasts. 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. ACR Poster Session A 544. 2015. (November 6-11(8 presentation), Moscone Center, San Francisco)

中村龍文

[1]中村龍文, 佐藤克也:MS/HAM基礎 HAMの病態におけるCXCR4シグナル活性化の役割. 第27回日本神経免疫学会学術集会, 2015年9月, 岐阜.

高嶋博

[1]HTLV-1陽性筋炎の臨床 松浦 英治:1 野妻 智嗣:1, 樋口 逸郎:1, 渡邊 修:1, 高嶋 博:1 第56回日本神経学会学術総会 平成27年5月20日 新潟

[2]Clinical study of ASIA after HPV vaccination: 10 cases with neurological symptom 岡田 敬史, 高畑 克徳, 牧 美充, 吉村 道由, 荒田 仁, 東 桂子, 松浦 英治, 高嶋 博 第56回日本神経学会学術集会 新潟

[3]エクソーム関連解析による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, 山野 嘉久, 辻 省次, 出雲 周二, 高嶋 博 第56回日本神経学会学術総会 平成27年5月20日 新潟

[4]当科で経験した免疫介在性脳症についての臨床的検討 武井 潤, 高畑 克徳, 安藤 匡宏, 田代 雄一, 牧 美充, 吉村 道由, 荒田 仁, 松浦 英治, 高嶋 博 第56回日本神経学会学術総会 平成27年5月20日 新潟

[5]当科における腓腹神経生検と神経伝導検査の検討 吉村 道由, 高畑 克徳, 安藤 匡宏, 田代 雄一, 牧 美充, 中村 友紀, 荒田 仁, 松浦 英治, 高嶋 博 第56回日本神経学会学術総会 平成27年5月20日 新潟

[6]Analysis of the association between the sex and disease courses of 132 consequent patients with HTLV-1-associated myelopathy/Tropic spastic paraparesis (HAM/TSP), Matsuura Eiji, Nozuma Satoshi, Kubota Ryuji, Izumo Shuji, Takashima Hiroshi 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, Martinique (France) 6/18-21, 2015

[7]鹿児島県の炎症性筋疾患と HTLV-1 感染および抗 NT5C1A 抗体の関係 松浦 英治, 野妻 智嗣, 樋口 逸郎, 渡邊 修, 出雲周二, 高嶋 博 平成 27 年 8 月 22 日 第 2 回 HTLV-1 学会 東京

[8]鹿児島県における炎症性筋疾患と HTLV-1 感染および抗 NT5C1A 抗体の関係について 松浦 英治, 野妻 智嗣, 樋口 逸郎, 渡邊 修, 高嶋 博 第 27 回日本神経免疫学会学術集会 平成 27 年 9 月 16 日 岐阜市

[9]HTLV-1 感染封入体筋炎における抗 NT5C1A 抗体の検討 松浦 英治, 野妻 智嗣, 樋口 逸郎, 渡邊 修, 高嶋 博 第 20 回日本神経感染症学会総会・学術大会 H27 年 10 月 23 日 長野市

久保田龍二

[1]久保田龍二, 高嶋 博, 出雲周二: マイクロアレイ解析による HAM 末梢血 HTLV-1 感染細胞特異的細胞表面分子の探索。第 56 回日本神経学会学術大会。2015 年 5 月 新潟

[2]児玉大介, 久保田龍二, 松崎敏男, 高嶋 博, 出雲周二: HAM 患者 CD4+T 細胞の小胞体ストレスを介したツニカマイシン誘導性アポトーシス。第 56 回日本神経学会学術大会。2015 年 5 月 新潟

[3]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, 山野 嘉久, 辻 省次, 出雲 周二, 高嶋 博: エクソーム関連解析による HAM 疾患感受性遺伝子の探索。第 56 回日本神経学会学術大会。2015 年 5 月 新潟

[4]久保田龍二, 高嶋 博, 田中勇悦, 出雲周二: HAM 患者末梢血中の HTLV-1 感染細胞特異的細胞表面分子の探索。第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2015 年 8 月, 東京

[5]児玉大介, 久保田龍二, 松崎敏男, 高嶋博, 出雲周二: HAM 患者の HTLV-1 感染細胞は小胞体ストレスが付加されている。第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2015 年 8 月, 東京

[6]久保田龍二, 高嶋 博, 出雲周二: HAM 患者末梢血中 HTLV-1 感染細胞特異的細胞表面分子の探索。第 27 回日本神経免疫学会学術集会。2015 年 9 月, 岐阜

山野嘉久

[1]Yamano Y. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells that produces an inflammatory positive feedback loop via astrocytes in HAM/TSP. 40Years of Neuroimmunology, 19-20 April 2015, Bethesda, Maryland, USA.

[2]Yamano Y, Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Akiyama H, Hasegawa Y, Utsunomiya A. Humanized anti-CCR4 antibody KW0761 targets HTLV-1-infected CD4+CCR4+ and CD8+CCR4+ T-cells to treat HAM/TSP. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).[Carayou Hotel]

[3]Araya N, Sato T, Tomaru U, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Akiyama H, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. HTLV-1 Tax induces Th1 master regulator T-bet and thus IFN- $\gamma$  in CD4+CCR4+ T-cells of virus-associated myelopathy patients. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).[Carayou Hotel]

[4]Coler-Reilly A, Yagishita N, Sato T, Araya N, Ishikawa M, Koike M, Saito Y, Suzuki H, Yamano Y, Takata A. HAM-net national patient registration system reveals details of how Japanese patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis progress over time. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015,

Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).[Carayou Hotel]

[5]Kimura M, Yamauchi J, Taisho H, Sato T, Yagishita N, Araya N, Sato K, Kikuchi T, Hasegawa Y, Chikaraishi T, Shibagaki Y, Yamano Y. Characteristics of HAM/TSP after kidney transplantation from HTLV-1 positive living donors. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).[Carayou Hotel]

[6]Sato K, Kikuchi T, Kimura M, Komita M, Shimada K, Seki K, Tachibana M, Yagishita N, Coler-Reilly A, Sato T, Arayta N, Ishikawa M, Koike M, Saito Y, Suzuki H, Takata A, Yamano Y. Patient Satisfaction Survey for HAM-net Registrants. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).[Carayou Hotel]

[7]Kikuchi T, Sawabe A, Negishi Y, Noda A, Hirai Y, Inoue E, Kimura M, Sato K, Araya N, Yagishita N, Sato T, Yamano Y. Evaluation of clinical outcome measures for HAM/TSP. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).[Carayou Hotel]

[8]Yamano Y. How does HTLV-1 cause CNS disease? - The importance of cross-talk between infected T-cells and astrocytes. The Inaugural Asia-Pacific School of Neuroimmunology Meeting (APSNI) (第一回アジア太平洋神経免疫学国際シンポジウム), 30 August 2015, Tokyo, Japan . [Sanjo Conference Hall at The University of Tokyo]

[9]山野嘉久, 山内淳司, 大勝秀樹, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 長谷川泰弘, 力石辰也, 柴垣有吾. HTLV-1 陽性ドナーからの生体腎移植による HAM の発症率と特徴. (High

incidence of HAM after Kidney transplantation from HTLV-1 positive donors.), 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015 年 5 月 20 日 ~ 23 日, 新潟(新潟市中央区) (朱鷺メッセ (新潟コンベンションセンター))

[10]佐藤健太郎, 菊池崇之, 木村未祐奈, 込田みどり, 島田奏, 関来未, 橘茉莉花, 八木下尚子, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 石川美穂, 小池美佳子, 齋藤祐美, 鈴木弘子, 高田礼子, 山野嘉久. 患者レジストリへの介入方法と患者満足度の変化. 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015 年 5 月 20 日 ~ 23 日, 新潟(新潟市中央区) (朱鷺メッセ (新潟コンベンションセンター))

[11]木村未祐奈, 佐藤健太郎, 菊池崇之, 八木下尚子, 新谷奈津美, 石川美穂, 小池美佳子, 齋藤祐美, 佐藤知雄, 鈴木弘子, 木村美也子, 高田礼子, 山野嘉久. HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」を活用した経年的前向き調査. 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015 年 5 月 20 日 ~ 23 日, 新潟(新潟市中央区) (朱鷺メッセ (新潟コンベンションセンター))

[12]沢辺愛加, 根岸由衣, 野田和里, 平井祐士, 井上永介, 新谷奈津美, 八木下尚子, 佐藤知雄, 山野嘉久. 希少難病 HAM の臨床的有効性評価指標の検討. 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015 年 5 月 20 日 ~ 23 日, 新潟(新潟市中央区) (朱鷺メッセ (新潟コンベンションセンター))

[13]山内淳司, 柴垣有吾, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 山野嘉久, 力石辰也. HTLV-1 陽性ドナーからの生体腎移植によりレシピエントに発症する HAM の特徴. 第 60 回日本透析医学会学術集会・総会, 2015 年 6 月 26 日 ~ 28 日, 横浜 (パシフィコ横浜)

[14]倉光球, 大隈和, 矢持忠徳, 山野嘉久, 長谷川寛雄, 上平憲, 岡山昭彦, 久保田龍二, 出雲周二, 成瀬功, 相良康子, 佐竹正博, 渡邊俊樹, 山口一成, 浜口功. HTLV-1 核酸検査の標準化および検出感度の検討:多施設共同研究. 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2015 年 8 月 22

日～23日, 東京都(港区)(東京大学医科学研究所).

[15]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, 植田幸嗣. 末梢血 CD4 陽性 T 細胞を用いた膜プロテオーム解析による HTLV-1 関連疾患に対する新規治療標的の探索. 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2015 年 8 月 22 日～23 日, 東京都(港区)(東京大学医科学研究所).

[16]山内淳司, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 大勝秀樹, 長谷川泰弘, 力石辰也, 柴垣有吾, 湯沢賢治, 山野嘉久. HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの生体腎移植による HAM の特徴. 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2015 年 8 月 22 日～23 日, 東京都(港区)(東京大学医科学研究所).

[17]佐藤知雄, 安藤仁, 高橋克典, 國友康夫, Ariella Coler-Reilly, 新谷奈津美, 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症(HAM)における髄液細胞のケモカイン受容体解析. 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2015 年 8 月 22 日～23 日, 東京都(港区)(東京大学医科学研究所).

[18]鈴木弘子, 石川美穂, 小池美佳子, 齊藤祐美, 八木下尚子, 山野嘉久. HAM 患者の思いを知る～SEIQoL-DW(個人の生活の質評価法)を用いた関わりを通して～. 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2015 年 8 月 22 日～23 日, 東京都(港区)(東京大学医科学研究所).[ポスター]

[19]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, 山野嘉久. HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」の経年的患者満足度調査. 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2015 年 8 月 22 日～23 日, 東京都(港区)(東京大学医科学研究所).[ポスター]

[20]多田まや子, 佐々木光穂, 平田誠, 樋野村亜希子, 坂手龍一, 西下直希, 山野嘉久, 吉良潤一, 小原有弘, 松山晃文. 難病バンクにおける HLA タイピング導入による難病研究推進. 第 24

回日本組織適合性学会, 2015 年 9 月 10 日～12 日, 茨城(水戸市)(ホテル レイクビュー水戸)

[21]山野嘉久. 希少難病 HAM 患者レジストリ「HAM ねっと」の臨床研究・治験への応用～運営事務局の立場から～. 第 15 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2015 in KOBE. 2015 年 9 月 12 日, 兵庫(神戸市中央区)(神戸国際会議場)

[22]山野嘉久. HAM の治療展望. 第 27 回日本神経免疫学会学術集会, 2015 年 9 月 15～16 日, 岐阜(岐阜市)(長良川国際会議場)

[23]山野嘉久. 臓器移植後に伴う HTLV-1 関連疾患発症の実態について. 第 9 回 HTLV-1 対策推進協議会, 2015 年 9 月 30 日, 東京(東京都千代田区)(厚生労働省)

[24]山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症(HAM)に対する抗 CCR4 抗体療法の開発. 第 43 回日本臨床免疫学会総会, 2015 年 10 月 22 日～24 日, 兵庫(神戸市中央区)(神戸国際会議場)

[25]山野嘉久. HAM に対する日本発の革新的治療となる抗 CCR4 抗体の実用化研究. 革新的医療技術創出拠点プロジェクト統合戦略会議, 2015 年 11 月 10 日, 東京(東京都千代田区)(日本医療研究開発機構)

[26]山野嘉久, 山内淳司, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 大勝秀樹, 長谷川泰弘, 湯沢賢治. HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの生体腎移植による HAM の特徴. 厚生労働省難治性疾患(神経免疫疾患)政策および実用化研究班平成 27 年度合同班会議, 2016 年 1 月 21 日, 東京(東京都千代田区)(都市センターホテル)

[27]佐藤知雄, 新谷奈津美, 八木下尚子, 山野嘉久. HAM の進行度の特徴と関連バイオマーカーの検討. 厚生労働省難治性疾患(神経免疫疾患)政策および実用化研究班平成 27 年度合同班会議, 2016 年 1 月 21 日, 東京(東京都千代田区)(都市センターホテル)

[28]玉木慶子, 津川潤, 佐藤知雄, 山野嘉久, 坪井義夫. HAM における治療効果を予想するバイオマーカーの検討. 厚生労働省難治性疾患(

神経免疫疾患)政策および実用化研究班平成 27 年度合同班会議, 2016 年 1 月 21 日, 東京(東京都千代田区)(都市センターホテル)

藤田次郎

[1]鍋谷大二郎, 原永修作, 橋岡寛恵, 上 若生, 柴原大典, 狩俣洋介, 上原綾子, 金城武士, 比嘉 太, 健山正男, 藤田次郎:重症糞線虫症における胸部画像所見の検討第 55 回日本呼吸器学会学術講演会(2015 年 4 月, 千代田区, 東京都)

[2]東新川実和, 田中照久, 平田哲生, 外間 昭, 名嘉栄勝, 藤田次郎:糞線虫症患者の駆虫前後での症状と検査結果の比較検討. 第 26 回日本臨床寄生虫学会大会(2015 年 6 月, 宇都宮市, 栃木県)

[3]田中照久, 古賀絵莉香, 山田圭介, 武島翔, 藤田 茜, 川満美和, 大石有衣子, 大平哲也, 星野訓一, 圓若修一, 海田正俊, 田村次朗, 高木 亮, 與儀竜治, 新垣伸吾, 東新川実和, 金城 徹, 前城達次, 平田哲生, 金城 渚, 外間 昭, 藤田次郎, 新垣 哲, 金城福則:糞線虫の駆虫にて内視鏡的所見の改善が得られた 2 例. 第 23 回日本大腸検査学会九州支部例会.(2015 年 8 月, 宮崎市, 宮崎県)

川上純

[1]中村英樹, 清水俊匡, 高木幸則, 高橋良子, 竇來吉朗, 中島好一, 佐藤俊太郎, 白石裕一, 中村龍文, 福岡順也, 中村 卓, 川上 純. 抗 HTLV- 抗体陽性シェーグレン症候群の臨床症状再評価. 第 24 回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 2015/9/18-19.

[2]中村英樹, 川上 純. シェーグレン症候群における HTLV- 感染と免疫異常. 第 43 回日本臨床免疫学会. 2015/10/22-24

鴨居功樹

[1]高橋 洋如, 高瀬 博, 新井 文子, 寺田 裕紀子, 鴨居 功樹, 望月 學, 大野 京子. 両眼性肉芽腫性汎ぶどう膜炎像を呈した EB ウイルス陽性

T リンパ増殖症の 2 例. 第 65 回日本臨床眼科学会 2015.10.23

[2]今井 彩乃, 高瀬 博, 松田 剛, 今留 謙一, 鴨居 功樹, 望月 學, 大野 京子, 新井 文子. 脳病変より節外性 NK/T 細胞リンパ腫と確定診断された EB ウイルス陽性ぶどう膜炎の 1 例. 第 49 回日本眼炎症学会 2015.07.11

[3]Koji Kamoi, Zhaorong Guo, Shintaro Horie, Kyoko Ohno-Matsui. The role of HTLV-1 infected RPE cells in the pathogenesis of HTLV-1 uveitis. ARVO Annual Meeting 2015.05.05 Denver

[4]Shintaro Horie, Koji Kamoi, Zhaorong Guo, Kyoko Ohno-Matsui. Character of PMA-Stimulated THP-1 Cells under Ocular Diabetic Condition. ARVO Annual Meeting 2015.05.05 Denver

[5]鴨居 功樹, 郭 墨蓉, 堀江 真太郎, 大野京子. HTLV-1 ぶどう膜炎の発症における網膜色素上皮細胞への HTLV-1 感染の関与. 第 119 回日本眼科学会総会 2015.04.17 札幌

[6]井出 光広, 鴨居 功樹, 望月 學, 大野 京子. 東京における HTLV-1 ぶどう膜炎の臨床的特徴. 第 119 回日本眼科学会総会 2015.04.16 東京第

中尾久美子

[1] 第 69 回日本臨床眼科学会 中尾久美子, 精松徳子, 坂本泰二 HTLV-1 関連ぶどう膜炎の全身予後 H27 年 10 月 22~25 日名古屋国際会議場

松浦英治

[1]HTLV-1 陽性筋炎の臨床 松浦 英治, 野妻智嗣, 樋口 逸郎, 渡邊 修, 高嶋 博 第 56 回日本神経学会学術総会 平成 27 年 5 月 20 日新潟

[2]Clinical study of ASIA after HPV vaccination: 10 cases with neurological symptom 岡田 敬史, 高畑 克徳, 牧 美充, 吉村 道由, 荒田 仁, 東 桂

子, 松浦 英治, 高嶋 博 第 56 回日本神経学会  
学術集会 新潟

[3]エクソーム関連解析による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, 山野 嘉久, 辻 省次, 出雲 周二,  
高嶋 博 第 56 回日本神経学会学術総会 平  
成 27 年 5 月 20 日 新潟

[4]当科で経験した免疫介在性脳症についての臨  
床的検討 武井 潤, 高畑 克徳, 安藤 匡宏, 田  
代 雄一, 牧 美充, 吉村 道由, 荒田 仁, 松浦  
英治, 高嶋 博 第 56 回日本神経学会学術総会  
平成 27 年 5 月 20 日 新潟

[5]当科における腓腹神経生検と神経伝導検査の  
検討 吉村 道由, 高畑 克徳, 安藤 匡 1, 田代  
雄一, 牧 美充, 中村 友紀, 荒田 仁, 松浦 英  
治, 高嶋 博 第 56 回日本神経学会学術総会  
平成 27 年 5 月 20 日 新潟

[6]Analysis of the association between the sex and  
disease courses of 132 consequent patients with  
HTLV-1-associated myelopathy/Tropic spastic  
paraparesis (HAM/TSP), Matsuura Eiji, Nozuma  
Satoshi, Kubota Ryuji, Izumo Shuji, Takashima  
Hiroshi 17th International Conference on Human  
Retrovirology: HTLV & Related Viruses,  
Martinique (France) 6/18-21, 2015

[7]鹿児島県の炎症性筋疾患と HTLV-1 感染お  
よび抗 NT5C1A 抗体の関係 松浦 英治, 野妻  
智嗣, 樋口 逸郎, 渡邊 修, 出雲周二, 高嶋  
博 平成 27 年 8 月 22 日 第 2 回 HTLV-1 学会  
東京

[8]鹿児島県における炎症性筋疾患と HTLV-1  
感染および抗 NT5C1A 抗体の関係について 松  
浦 英治, 野妻 智嗣, 樋口 逸郎, 渡邊 修,  
高嶋 博 第 27 回日本神経免疫学会学術集会  
平成 27 年 9 月 16 日 岐阜市

[9]HTLV-1 感染封入体筋炎における抗  
NT5C1A 抗体の検討 松浦 英治, 野妻 智嗣,  
樋口 逸郎, 渡邊 修, 高嶋 博 第 20 回日本

神経感染症学会総会・学術大会 H27 年 10 月 23  
日 長野市

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
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)

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

### 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（2）

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

HAM 診断基準に用いられている抗 HTLV-1 抗体価測定法は近年第一世代の PA 法から CLIA 法、CLEIA 法などの第三世代の測定法へ代わっている。HAM の臨床診断への影響の検討を昨年に引き続き行った。血清検体では CLIA 法、CLEIA 法とも PA 法同様に問題なく置き換え可能だが、髄液検体については CLIA 法では特異度に、CLEIA 法では感度に問題があり、特徴を考慮の上置き換え可能と考えられた。また HAM、HC の鑑別目的にカットオフ値を設定可能かどうかを ROC 分析を行い検討したが感度、特異度両方とも 90% 程度を満足できるカットオフ値はなく、PA 法でも新世代でも設定しない方が良いと考えられた。

#### 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、富士レピオ）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、いずれも富士レピオ）など自動化検査機器対応の検出法と検査試薬が近年は標準的に使用されている。

昨年我々は、PA 法に基づいている HAM の診断基準の抗 HTLV-1 抗体価が、近年の新しい抗体価測定法を採用していても血清・髄液中抗体価のデータは PA 法と極めて強い相関性が得られること、および変換式を示した。また相関は実測値よりも対数化したデータで行うとより良い相関が得られることも示した。

今回我々は、それぞれの抗体価測定法について対数化した抗 HTLV-1 抗体価を用いてすべて検討しなおした。

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カットオフ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妥当な抗体価のカットオフ値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 HAM47 例、キャリア（HC）15 例、陰性対照（NC）18 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（富士レピオ）
- 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（富士レピオ）

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

統計処理：

HAM および HC 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。また HAM、HC 間での血清中および髄液中抗 HTLV-1 抗体価の比較は Student t 検定を行った。ROC 分析は GraphPad Prism (GraphPad software, Inc. CA, USA)を使用した。

（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) CLIA 法、CLEIA 法の感度、特異度は血清検体では良好だが、髄液検体では前者は特異度に、後者は感度にやや問題がある**

PA 法での抗体陽性・陰性の判定はほぼ 100%と考えるとよいので、これで判定された結果を真の陽性として CLIA 法、CLEIA 法について血清、髄液検体における感度、特異度を算出した(図 1(A)、(B))。血清検体については PA 法と同様、CLIA 法、CLEIA 法とも感度、特異度とも 100%と申し分ない結果だった。しかし髄液検体に対しては、感度、特異度は CLIA 法でそれぞれ 98.2%、25.0%、CLEIA 法ではそれぞれ 74.1%、100.0%となり、CLIA 法では感度に優れ特異度に問題が、CLEIA 法では特異度に優れ感度に問題があるという特徴を持つと考えられた。これは髄液が血清検体に比べ抗体濃度が薄いことと関連していると推測される。髄液検体の判定にはこの特徴を考慮に入れて使用すべきである。CLEIA 法は髄液検体の判定で特異度が高いことを考慮すると HAM の診断基準には CLEIA 法の方が良いのかもしれない。

**(2) HAM 血清、髄液において PA 法抗体価(対数化)と CLIA 法、CLEIA 法抗体価(対数化)は良好な回帰を示し換算可能である**

HAM 患者血清、髄液を PA 法、CLIA 法、CLEIA 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、CLEIA 法での抗体価を 10 を底に対数化して、単回帰解析すると、HAM 血清での CLEIA 法抗体価は PA 法抗体価により決定係数(寄与率、 $R^2$ ) 0.50373132、CLIA 法抗体価は同 0.248956104(図 2(A)、(B))、HAM 髄液では CLEIA 法では決定係数 0.645639944、CLIA 法では 0.56575059(図 3(A)、(B))と良好あるいは比較的良好的な相関を PA と示すことがわかった。PA 法に代わって CLIA 法、CLEIA 法を標準的方法として血清、髄液中抗 HTLV-1 抗体価を測定しても、以前の PA 法による抗体価データを望みの方法によるデータへ変換するためにこれらの回帰式を使用することができる。

**(3) HC 髄液においては PA 法抗体価(対数化)と CLIA 法、CLEIA 法抗体価(対数化)は良好な回帰を示し換算可能であるが、HC 血清においては回帰不能である**

HC については、HC 血清での CLIA 法抗体

価は有意な回帰は得られず、CLEIA 法抗体価は正規分布に従わず単回帰分析不能だった(データは示さない)。しかし HC 髄液での CLIA 法抗体価は決定係数 0.61667501、CLEIA 法抗体価は同 0.69534344 と PA 法抗体価と良好な回帰を得た(図 4(A)、(B))。

**(4) HAM と HC の比較では、血清中および髄液中抗 HTLV-1 抗体価(対数化)ともに PA 法、CLIA 法、CLEIA 法すべてで有意差が認められる**

この比較は昨年報告では検討が終了していなかったもので一部のみを示していた。

HAM、HC 間で血清中、髄液中抗体価(実測値)を比べても差はないというのが HAM の診療に従事している者の通念であるが、抗体価を対数化するとこの通念とは異なり群間では明らかな有意差が認められる(図 5(A)、(B))。血清、髄液中とも HAM において HC よりも有意に抗体価が高い。

また PA 法抗体価(対数化)、CLEIA 法抗体価(対数化)では HAM 群最小値、HC 群最大値間で差があるので Cut-off value を設定して分離可能なのではないかと推測が成り立つ。

**D. 考察**

**(1) HAM の診断基準に用いる血清・髄液の抗 HTLV-1 抗体価測定法には、診断基準作成時の標準的方法であった PA 法に代わり、現在標的となっている CLEIA 法、CLIA 法を用いてもよいが髄液抗体価の判定には特異度の高い CLEIA 法、感度の高い CLIA 法という特徴を考慮に入れておく必要がある**

結果で示したように、HAM の血清・髄液は PA 法と CLIA、CLEIA 法と、HC の髄液は同様に PA 法と CLIA、CLEIA 法と良好な回帰を示し、換算可能である。HAM の診断基準に用いる抗体価測定法として血清検体については PA 法でなく CLIA、CLEIA 法を用いても何ら問題はないと考えられる。しかしながら髄液検体の抗体価測定法としては結果(1)で示したように CLIA 法は特異度に、CLEIA 法は感度に問題があるので、これを考慮に入れておく必要があると考えられる。PA 法の場合には血清検体でも髄液検体でも何ら問題はない。

## (2) HAM と HC を鑑別するカットオフ値は設定しない方がよい

HAM、HC を血清・髄液中抗 HTLV-1 抗体価 (対数化) で比較した結果 (図 5(A)、(B)) から、75 パーセントイル、25 パーセントイル値が HAM、HC の血清で重なっている CLIA 法を除外して、PA 法、CLEIA 法による HAM、HC の鑑別における血清・髄液中抗 HTLV-1 抗体価の ROC 分析を試みた (図 6(A)、(B))。

血清中抗 HTLV-1 抗体価の ROC 分析では、血清中抗 HTLV-1 抗体価 (PA 法対数化) の ROC 曲線下面積 (AUC) は 0.8837 と血清中抗 HTLV-1 抗体価 (CLEIA 法対数化) の AUC 0.8809 よりも良好で、印は PA 法対数化 ROC 曲線でのカットオフ値 12.5 で最大感度 86.7% および特異度 78.7% だった。

髄液中抗 HTLV-1 抗体価の ROC 分析では、PA 法対数化による抗体価の ROC 曲線下面積 (AUC) は 0.8369 と CLEIA 法対数化による抗体価の AUC 0.5326 よりも著明に良好ではあるが、印は PA 法対数化 ROC 曲線でのカットオフ値 7.5 で最大感度 86.7% および特異度 66.0% だった。

血清、髄液中抗 HTLV-1 抗体価ともカットオフ値は PA 法 (対数化) で設定可能ではあるが髄液検体では特異度が非常に低く、血清検体でも特異度は 80% 弱と満足すべきものではないと考えられた。以上から HAM と HC を鑑別する抗 HTLV-1 抗体価のカットオフ値は設定しない方がよいと結論できる。

## E. 結論

1) 抗 HTLV-1 抗体価は PA 法と新世代の診断法、CLIA 法、CLEIA 法共に相関は高く、換算 (読み替え) が可能である。よって HAM の診断基準に用いる抗体価測定法として PA 法から CLIA 法、CLEIA 法へと変更可能である。

2) HAM と HC の血清・髄液中抗体価のみによる血清学的鑑別診断は PA 法でも新世代の抗体検査法を用いても満足すべきカットオフ値を設定することは困難である。やはり臨床的診断基準を用いて HAM と HC の鑑別を行うべきであり、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.

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

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

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 agglutination 法の比較検討.  
末原雅人ら. 臨床病理 40(3): 311-316. 1992

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.

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.

(A) 血清検体におけるCLIA法、CLEIA法の感度、特異度

|       |    | PA法(真の陽性) |    | 計  |
|-------|----|-----------|----|----|
|       |    | 陽性        | 陰性 |    |
| CLIA法 | 陽性 | 62        | 0  | 62 |
|       | 陰性 | 0         | 18 | 18 |
| 計     |    | 62        | 18 | 80 |

感度62/62=100.0%、特異度18/18=100.0%

|        |    | PA法(真の陽性) |    | 計  |
|--------|----|-----------|----|----|
|        |    | 陽性        | 陰性 |    |
| CLEIA法 | 陽性 | 62        | 0  | 62 |
|        | 陰性 | 0         | 18 | 18 |
| 計      |    | 62        | 18 | 80 |

感度62/62=100.0%、特異度18/18=100.0%  
(N=80(HAM47、HC15、NC18検体))

(B) 髄液検体におけるCLIA法、CLEIA法の感度、特異度

|       |    | PA法(真の陽性) |    | 計  |
|-------|----|-----------|----|----|
|       |    | 陽性        | 陰性 |    |
| CLIA法 | 陽性 | 53        | 6  | 62 |
|       | 陰性 | 1         | 2  | 3  |
| 計     |    | 54        | 8  | 62 |

感度53/54=98.2%、特異度2/8=25.0%

|        |    | PA法(真の陽性) |    | 計  |
|--------|----|-----------|----|----|
|        |    | 陽性        | 陰性 |    |
| CLEIA法 | 陽性 | 40        | 0  | 40 |
|        | 陰性 | 14        | 8  | 22 |
| 計      |    | 54        | 8  | 62 |

感度40/54=74.1%、特異度8/8=100.0%  
(N=62(HAM47、HC15検体))

図1. 血清・髄液検体におけるCLIA法、CLEIA法の感度、特異度

- (A) 血清検体におけるCLIA法、CLEIA法の感度、特異度
- (B) 髄液検体におけるCLIA法、CLEIA法の感度、特異度

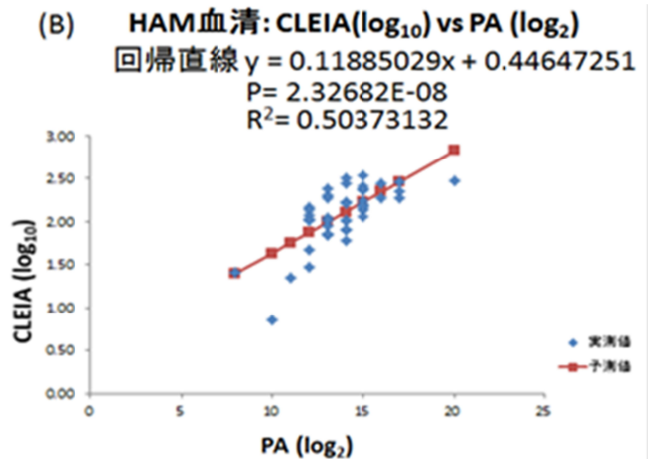
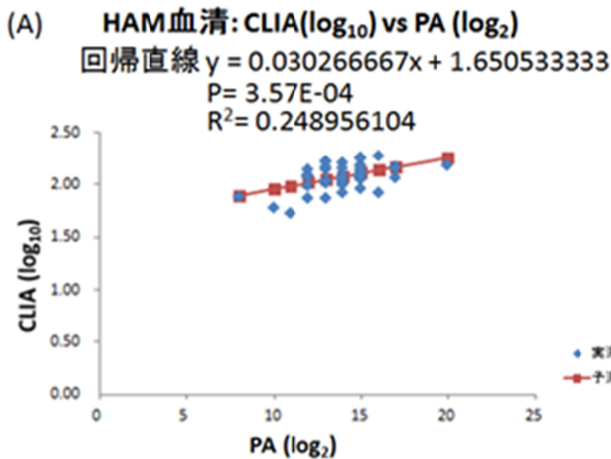


図2. HAM患者血清中抗HTLV-1抗体価のPA法、CLIA法、CLEIA法の比較

- (A) 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を底として対数化)の単回帰解析。

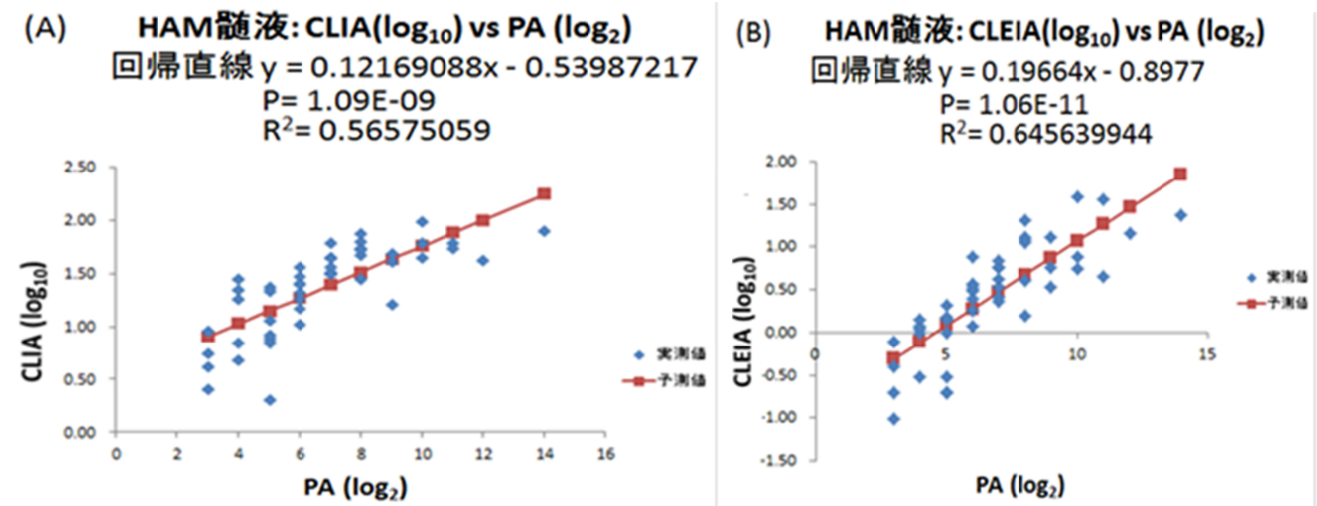


図3. HAM患者髄液中抗HTLV-1抗体価のPA法、CLIA法、CLEIA法の比較

(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を底として対数化)の単回帰解析。  
 (B) 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を底として対数化)の単回帰解析。

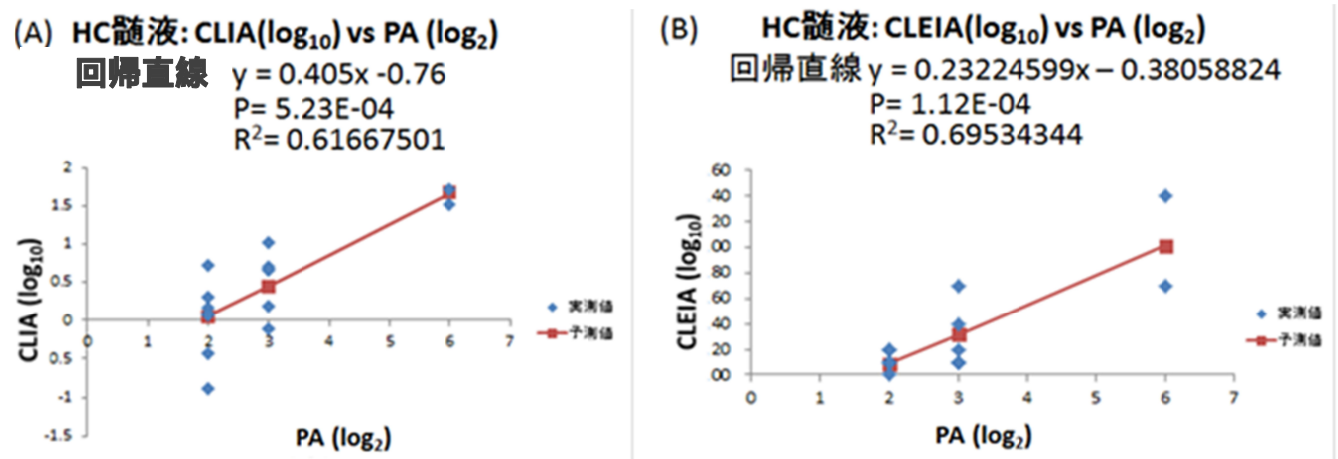
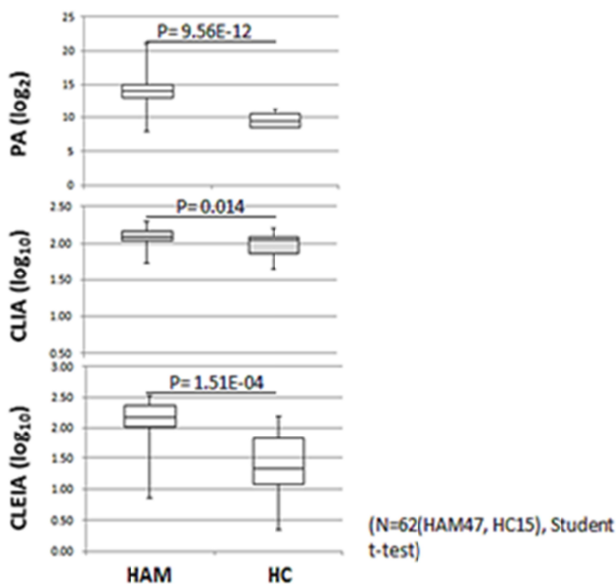


図4. HCの髄液中抗HTLV-1抗体価のPA法、CLIA法、CLEIA法の比較

(A) HCの髄液中抗HTLV-1抗体価のPA法(2を底として対数化)、CLIA法(10を底として対数化)の単回帰解析。  
 (B) HCの髄液中抗HTLV-1抗体価のPA法(2を底として対数化)、CLEIA法(10を底として対数化)の単回帰解析。

(A) 血清中抗HTLV-1抗体価の比較



(B) 髄液中抗HTLV-1抗体価の比較

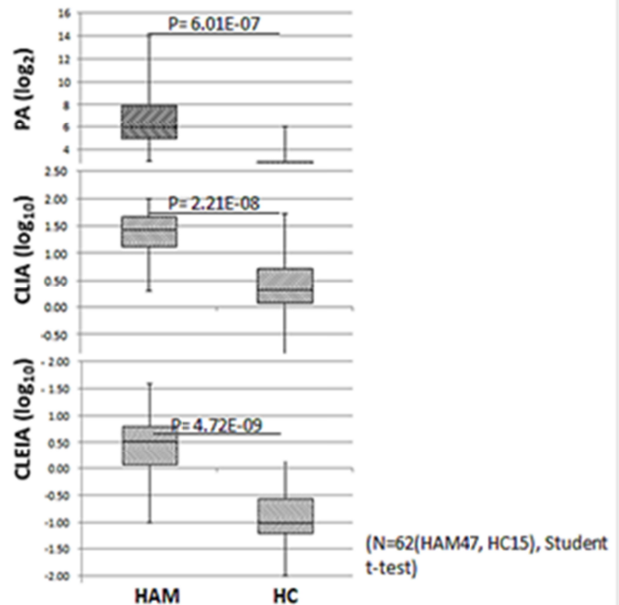
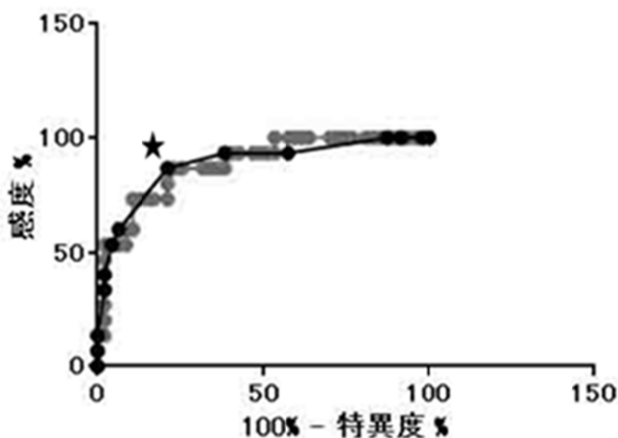


図5. HAM、HCでの血清・髄液中抗HTLV-1抗体価 (PA法、CLIA法、CLEIA法) の比較

- (A) HAM、HCでの血清中抗HTLV-1抗体価 (PA法、CLIA法、CLEIA法) の比較  
(B) HAM、HCでの髄液中抗HTLV-1抗体価 (PA法、CLIA法、CLEIA法) の比較

(A)



(B)

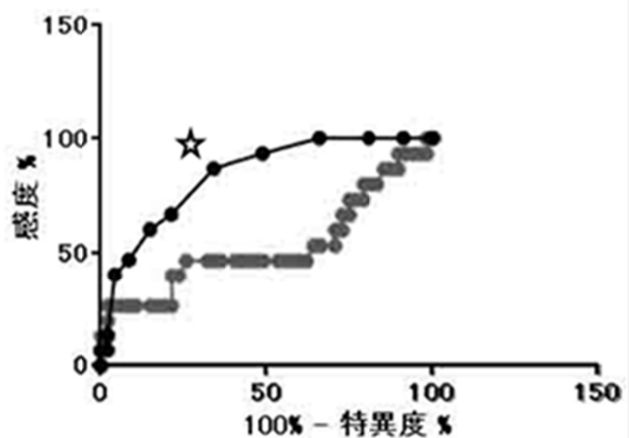


図6. HAM、HCの鑑別における血清・髄液中抗HTLV-1抗体価 (PA法、CLEIA法) のROC分析

- (A) HAM、HCの鑑別における血清中抗HTLV-1抗体価 (PA法、CLEIA法) のROC分析

血清中抗HTLV-1抗体価 (PA法対数化) のROC曲線下面積 (AUC) 0.8837と血清中抗HTLV-1抗体価 (CLEIA法対数化) のAUC0.8809よりも良好で、印はPA法対数化ROC曲線でのカットオフ値12.5で最大感度86.7%および特異度78.7%だった。

- (B) HAM、HCの鑑別における髄液中抗HTLV-1抗体価 (PA法、CLEIA法) のROC分析

PA法対数化による抗体価のROC曲線下面積 (AUC) は0.8369とCLEIA法対数化による抗体価のAUC0.5326よりも著明に良好ではあるが、印はPA法対数化ROC曲線でのカットオフ値7.5で最大感度86.7%および特異度66.0%だった。

黒い丸印、黒い実線はPA法 (log<sub>2</sub>) による抗体価、灰色の丸印、灰色の実線はCLEIA法 (log<sub>10</sub>) による抗体価。

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 に随伴した過活動膀胱に対する経口プロスルチアミン療法の有効性の検討

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-I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。前年度、尿流動態検査および過活動膀胱の尿中バイオマーカーであるNerve Growth Factor( NGF ), Adenosine triphosphate ( ATP ) の解析より、HAMに随伴する過活動膀胱に経口プロスルチアミン療法が有効であることを報告したが、今回さらに尿中バイオマーカーの解析を追加し検討した。

症例はHAMに随伴した過活動膀胱患者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、および近年過活動膀胱で注目されている、尿中バイオマーカー(8-OHdG, PGE2)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患者に随伴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より強く示唆された。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-I関連脊髄症(HAM)はHTLV-I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ナー 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-I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ている。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、各種神経伝達物質をはじめとした尿中バイオマーカー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。われわれは前年度、尿中NGFおよびATPの解析を行い、経口プロスルチアミン療法がHAMに随伴する過活動膀胱に有効であることを提言した。そこで、過活動膀胱症状を有した同じ対象患者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8-hydroxyl-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)およびプロスタグランジンE2(PGE2)を測定し、より排尿機能に特化した検討を行ったので報告する。

## B. 研究方法

1) **対象:** HAM に随伴した過活動膀胱患者 16 名 (女性 13 名 : 男性 3 名)。いずれも過活動膀胱症状質問票 (Overactive Bladder Symptom Score; OABSS) で日本排尿機能学会が推奨する過活動膀胱の診断基準に合致 (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。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 に患者プロフィールを示す。

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 8-OHdG

b) 尿中 PGE2

### < 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8-OHdG   | ●  | —  | —  | ●   |
| 尿中PGE2     | ●  | —  | —  | ●   |
| 尿流動態検査     | ●  | —  | —  | ●   |
| 有害事象       | ●  | ●  | ●  | ●   |

8-OHdG: 8-hydroxyl-2'-deoxyguanosine  
PGE2: プロスタグランジンE2

### (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 OABSS が改善していた (P = 0.0035)

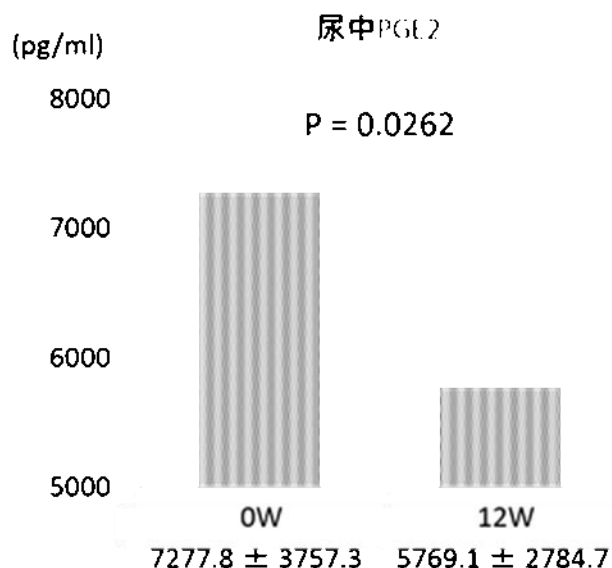
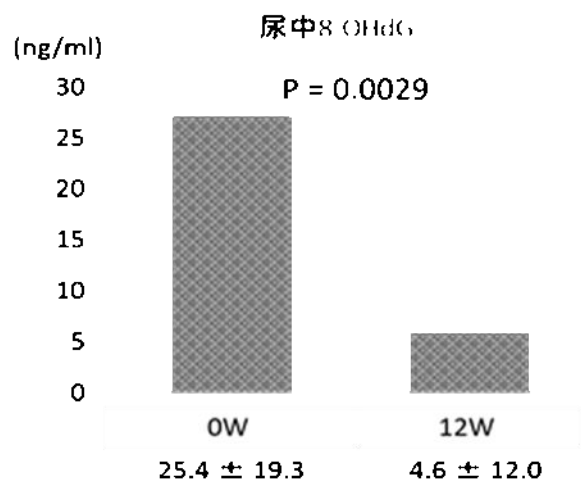
表3. OABSSの変化

|            | 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  |

#### 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 8-OHdG、尿中 PGE2 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。

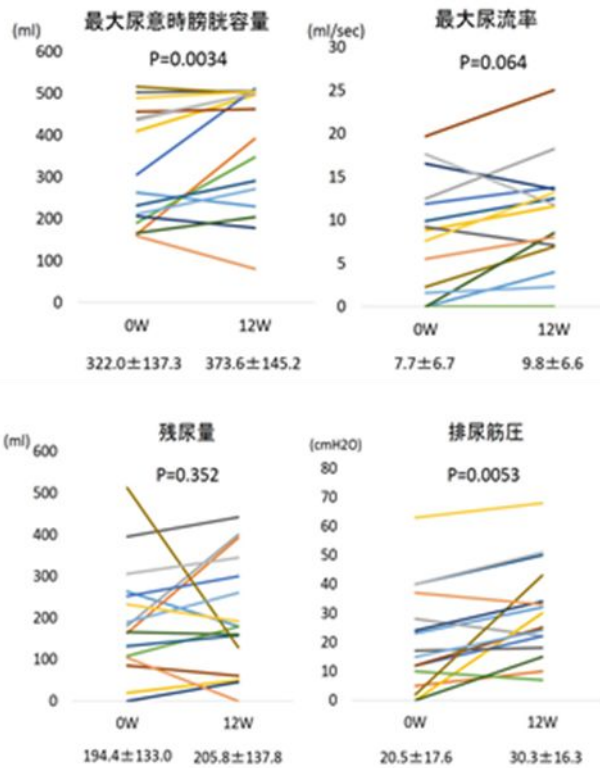
図1. 尿中バイオマーカーの変化



#### 3) 尿流動態検査(UDS)における変化(図 2)

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 ± 17.6cmH2O から 30.3 ± 16.3cmH2O 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 から 9.8 ± 6.6ml/sec へ改善傾向を示していた。

図2. 尿流動態検査所見



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

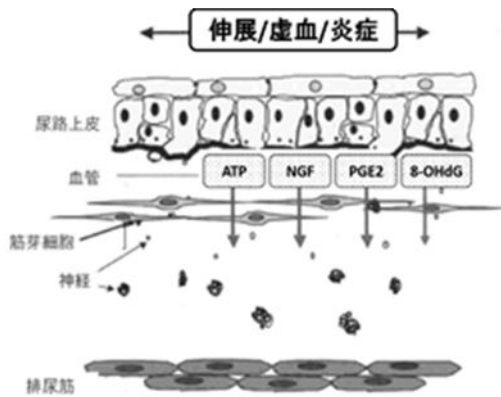
われわれは以前より、HAM に対するプロスルチアミン経口薬による治療の有効性と安全性を示してきた。この中で運動機能のみならず、排尿機能に関しても自覚症状とも改善していることを見出した。特に排尿機能に関して、HAM 患者では夜間頻尿や尿意切迫感をメインとした蓄尿症状が中心の症状であるが、プロスル

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。

今回、HAM に随伴した 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 2 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、30%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 8-OHdG、PGE2 とプロスルチアミン投与後有意に低下していた。

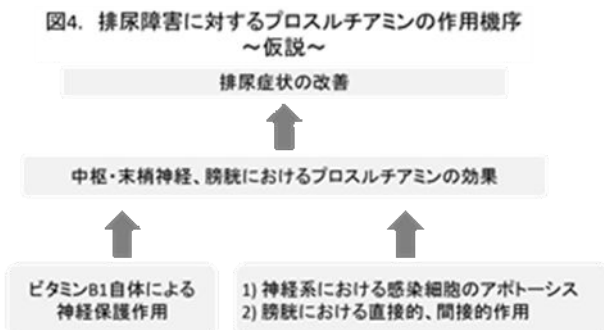
HAM の主要な病巣は胸髄側索であり、同部位にプロスルチアミンが作用し、自覚所見における蓄尿症状の改善を見た可能性は高い。しかしながら、17.8 年と比較的長い平均罹病期間の患者集団においては排尿筋圧の上昇を見たのは特筆すべき点である。また、前回の報告では過活動膀胱の尿中バイオマーカーである ATP、および NGF が経口プロスルチアミン療法により低下したことを報告した。図 3 に示すように膀胱の伸展や虚血などのストレスにより神経伝

図3. 過活動膀胱に関連する尿中バイオマーカー



達物質などの尿中バイオマーカーが著明に上昇を認めることがわかっている。さらに今回、慢性炎症時に上昇を認めやすい尿中 PGE2、さらに慢性炎症の原因となりうる酸化ストレスのマーカーである 8-OHdG を追加解析し、経口プロスルチアミン療法によりいずれも低下を認めた。このことは、HAM による排尿機能障害(特に過活動膀胱症状)が、脊髄の病変によるもののみならず、膀胱局所への感染細胞の浸潤、およびそれによる慢性炎症が発症していることを示唆する所見で、さらにプロスルチアミンが膀胱局所で効果を発現した可能性があることを示唆する所見である。

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4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が 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, Shimizu T, Takagi Y, Takahashi Y, Horai Y, Nakashima Y, Sato S, Shiraishi H, Nakamura T, Fukuoka J, Nakamura T, Kawakami A. Reevaluation for clinical manifestations of HTLV-I-seropositive patients with Sjögren's syndrome. BMC Musculoskelet Disord. 2015;16:335.

2) 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;67:1096-1106.

3) Nakamura T, Satoh K, Fukushima N. Involvement of C-X-C chemokine receptor type-4 signaling in the efficiency of intercellular transmission of human T-lymphotropic virus type I. Clin Exp Neuroimmunol 2016;in press.

4) 中村龍文, 佐藤克也. HTLV-I 関連脊髄症/熱帯性瘻性不全対麻痺症 (HAM/TSP). 免疫症候群 (第2版) その他の免疫疾患を含めて . 日本臨牀. 2015;34:93-97.

5) 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.

NEUROINFECTION: 2015;20:13-17.

6) 中村龍文, 松尾朋博: 【神経疾患と感染症 update】HTLV-I関連脊髄症 . BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩. 2015;67:845-858.

### 2. 学会発表

(国内学会)

1) 中村龍文、佐藤克也 : MS/HAM 基礎 HAM の病態における CXCR4 シグナル活性化の役割 .

第 27 回日本神経免疫学会学術集会、2015 年 9 月、岐阜 .

(国際学会)

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 :

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

## HAM の発症様式からみた予後の特徴と関連バイオマーカーの検討

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  
佐藤 知雄 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 感染者の一部に発症する慢性炎症性神経疾患である。本疾患は患者数約 3600 名の希少難病ではあるが、先進国で患者が多いのは日本だけであり、欧米からの研究報告に乏しい。そのため、HAM の実態はいまだ不明な点が多く、網羅的な調査に基づいた実態の解明が必要である。

本研究では、HAM の発症様式からみた予後の特徴を明らかにするために、「HAM ねっと」に登録された全国の HAM 患者 383 名のデータを解析した。その結果、HAM は発症様式、すなわち病初期の疾患活動性がその後の予後と相関する特徴を有しており、HAM の診療における発症早期の疾患活動性の評価とそれに応じた適切な治療介入の重要性が示唆された。さらに、HAM 患者の疾患活動性を見極めるバイオマーカーとして髄液ネオプテリン、髄液 CXCL10 が有用である可能性が示唆された。今後は症例数を増やして HAM 診療ガイドライン作成に資する正確なカットオフ値、基準値を確立していくことが重要である。HAM の診療の最終目標は、HAM 患者の長期予後の改善である。この目的を達成していくためには、HAM 診療ガイドラインの確立に向けた更なる研究の推進や、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望まれる。

### A. 研究目的

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）は、HTLV-1 感染者の一部に発症する慢性炎症性神経疾患である。脊髄の特に胸髄を中心に病変が認められ、痙性対麻痺、膀胱直腸障害および感覚障害を主な症状とする。本疾患は日本において患者数約 3600 名の希少難病ではあるが、先進国で患者が多いのは日本だけであり、欧米からの研究報告に乏しい。そのため、HAM の実態はいまだ不明な点が多く、その経過についても網羅的な調査に基づいた報告は乏し

い。そのため、われわれは 2012 年より HAM 患者登録サイト「HAM ねっと」を開設し、約 450 名の患者が登録し（2016 年 1 月現在）、毎年、電話による聞き取り調査を実施している。

昨年度、この「HAM ねっと」に登録された全国 297 名の HAM 患者データを利用して、急速進行性の HAM の特徴を検討し、「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」ことを報告した。これは疾患活動性の高い HAM に対する早期治療介入の重要性を示唆するもので

あった。

今年度は、「HAM ねっと」から得られたデータの症例数を増やし、発症早期の疾患活動性の高い症例のみならず、進行が非常に遅い疾患活動性の低い症例についても予後の特徴を明らかにする検討を行った。また、検討によって重要性が明らかとなってきた「疾患活動性に即した治療」を実践するにあたり、目安となる適切なバイオマーカーが確立されていないことも HAM の診療レベルの向上の妨げになっていると考えられた。そのため、本研究では、さらに HAM 脊髄における炎症レベルを反映するバイオマーカーである髄液ネオプテリンおよび髄液 CXCL10 が、HAM 発症時の疾患活動性に関連するバイオマーカーとして有用であるか否かについても検討した。

## B. 研究方法

### (1) 急速進行性 HAM 患者の特徴

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、2012年3月から開設している。今年度は2014年12月までに、この「HAM ねっと」に登録した HAM 患者 383 名を対象とした(昨年度の解析対象: 297 名)。

運動障害発現年齢から 2 年以内に納の運動障害度スコア(以下、OMDS)6(両手杖歩行)以上、または OMDS 5(片手杖歩行)以上を「急速進行群」の HAM 患者と定義し、それぞれ以下の項目について「非急速進行群」との比較を行った(表 1, 表 2)。

比較項目: 性別、年齢、運動障害発現年齢、発症年齢、診断年齢、発症から診断までの年数、罹病期間、初発症状、輸血歴、現在の OMDS、HAQ-DI\*

分析方法は、名義尺度の独立性の検定

にはカイ二乗検定を、2 群の平均値の比較は t 検定を用いた。有意水準は両側 5% とした。

### (2) 長期軽症 HAM 患者の機能予後

「HAM ねっと」に登録した HAM 患者 383 名のうち、罹病期間が 10 年以上の 256 名のみを対象とした。

発症から 10 年後の OMDS が 2(つまづく)以下、3(かけ足不能)以下あるいは 4(階段昇降に手すり)以下にとどまる、進行が非常に遅い HAM 患者を長期軽症例とし、残りの症例(対照群)と現在の OMDS を比較した(表 3)。分析方法には、t 検定を用いた。有意水準は両側 5% とした。

### (3) 発症様式に関連するバイオマーカーの検討

聖マリアンナ医科大学病院 HAM 専門外来へ通院中の HAM 患者のうち、病歴が明らかで、ステロイド治療前に髄液検査が実施された患者 27 例を対象とした。ここでは便宜的に、発症様式が異なる 3 群を以下のように設定し、対象の HAM 患者を分けた。

「**急速進行例**」(n = 8): 発症時より疾患活動性が高く、運動障害発現時から 2 年以内に OMDS 5(片手杖歩行)以上になった症例

「**長期軽症例**」(n = 4): 進行が非常に遅く運動障害発現時から 10 年の時点で

---

\* HAQ-DI(Health Assessment Questionnaire - Disability Index): 関節リウマチ患者に用いられる生活機能評価で、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。

OMDS 3 (かけ足不能) 以下にとどまる症例

「**緩徐進行例**」(n = 15): 「急速進行例」および「長期軽症例」に該当しない症例

以上の3群が示す髄液ネオプテリン濃度および髄液 CXCL10 濃度を比較した。急速進行例に属する8例中2例は、初診時すでにステロイド治療が実施されており、髄液ネオプテリン値は前医で測定された値を用い、髄液 CXCL10 濃度はデータ欠損とした。

また、当該外来へ通院中の無症候性キャリア7例と脊髄浸潤のないATL患者1例の計8例を「非HAM HTLV-1感染者」群として髄液ネオプテリン濃度および髄液 CXCL10 濃度をHAM患者の3群と比較した。

HAM患者の疾患活動性の異なる3群については、

「急速進行例」vs「緩徐進行例」

「緩徐進行例」vs「長期軽症例」

の間でROC解析を実施し、感度・特異度を調べ、カットオフ値を設定した。また、「非HAM HTLV-1感染者」の平均+2SDを算出し、基準値とした。

### (倫理面への配慮)

「HAMねっと」に関する研究は、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。

バイオマーカー測定のための臨床検体の収集に際しては、本学の生命倫理委員会で承認された同意書を用いて、不利益や危険性の排除などに関するインフォームドコンセントを行った(承認番号:第1646号)。また検体は、個人情報管理者により連結可能匿名化による番号化を行

い、提供者を特定できないようにし、患者の人権擁護に努めた。

## C. 研究結果

### (1) 急速進行性HAM患者の特徴

2年以内にOMDS 6以上(表1)の「急速進行群」に該当する患者は19名(女性11名、男性8名)で全体の5.0%に相当した。また、「急速進行群」は、「非急速進行群」に比べ、運動障害発現年齢、発症年齢、診断年齢、現在のOMDSおよび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。

2年以内にOMDS 5以上(表2)の「急速進行群」に該当する患者は74名(女性58名、男性16名)で全体の19.3%に相当した。OMDS 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、発症年齢、診断年齢、現在のOMDSおよび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、2年以内にOMDS 5以上とした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。

### (2) 長期軽症HAM患者の機能予後

発症から10年後のOMDSが2以下、3以下あるいは4以下にとどまる、進行が非常に遅いHAM患者を長期軽症例とし、残りの症例(対照群)と「現在のOMDS」を比較した(表3)。

長期軽症例を発症から10年後のOMDS 2以下と定義した場合、「現在のOMDS」は $4.9 \pm 1.9$ で、対照群のOMDS  $6.6 \pm 2.2$ と比較して有意に低かった( $p < 0.001$ )。この点は、10年後のOMDSを3以下、4以下と定義を変更しても同様で、発症から10年間軽症の状態を維持した患者は、その後の長期予後も有意に良好であることが判明した。



また、長期軽症例の定義を 10 年後の OMDS 4 以下とした場合の現在の平均 OMDS 5.8 は、3 以下、2 以下と、より進行が遅い集団に絞り込むことによって、5.6, 4.9 と現在の障害度が軽くなっていくことが明らかとなった。

### (3) 発症様式に関連するバイオマーカーの検討

急速進行例、緩徐進行例、長期軽症例の 3 群が示す髄液ネオプテリン濃度はそれぞれ  $57.9 \pm 22.0$ ,  $18.9 \pm 6.3$  および  $3.5 \pm 1.3$  pmol/mL と疾患活動性に応じた値を示した(図 1)。HAM ではない「非 HAM HTLV-1 感染者」群は  $2.8 \pm 1.4$  pmol/mL と、さらに低い値を示した(図 1)。現在の少数例のデータをもとに ROC 解析を実施すると、急速進行例を緩徐進行例と感度 100%、特異度 100%で分けるカットオフ値 30 pmol/mL を設定することができた。同様に、長期軽症例を緩徐進行例と感度 100%、特異度 100%で分けるカットオフ値 10 pmol/mL を設定することができた。また、非 HAM HTLV-1 感染者の髄液ネオプテリン濃度の平均値 + 2SD は 5.5 pmol/mL となり、HAM 以外の HTLV-1 感染者が示す髄液ネオプテリン濃度の基準値は 5 pmol/mL 以下と考えられた。

一方、髄液 CXCL10 濃度は急速進行例、緩徐進行例、長期軽症例において、それぞれ  $9742.8 \pm 6290.4$ ,  $3925.0 \pm 2012.2$  および  $485.8 \pm 277.4$  pg/mL と、ネオプテリンと同様、疾患活動性に応じた値を示した(図 2)。「非 HAM HTLV-1 感染者」群はさらに低い  $47.0 \pm 45.8$  pg/mL であった(図 2)。現在のデータをもとに ROC 解析を実施すると、急速進行例を緩徐進行例を感度 66.7%、特異度 80%で分けるカットオフ値 6000 pg/mL を設定することができた。また、長期軽症例を緩徐進

行例と感度 100%、特異度 100%で分けるカットオフ値 1000 pg/mL を設定することができた。さらに、非 HAM HTLV-1 感染者の髄液 CXCL10 濃度の平均値 + 2SD は 138.7 pg/mL となり、HAM 以外の HTLV-1 感染者が示す髄液 CXCL10 濃度の基準値は 140 pg/mL 未満と考えられた。

### D. 考察

今年度は、昨年度解析対象とした「HAM ねっと」登録 HAM 患者 297 例から 86 例増えた 383 例を解析対象として、発症早期の疾患活動性の高い「急速進行性 HAM 患者の特徴」と、進行が非常に遅い疾患活動性の低い「長期軽症 HAM 患者の機能予後」を明らかにする検討を行った。

「急速進行性 HAM 患者」は、それ以外の患者と比較して、運動障害発現年齢、発症年齢、診断年齢、現在の OMDS および 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。つまり、「急速進行例」は高齢発症で、発症から診断までの期間が短いにも関わらず、長期予後が不良である特徴を有していた。この特徴は、昨年度の解析ですでに明らかとなっていたが、症例数を増やした今年度も同様に認められ、「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」という昨年度の知見を裏付ける結果となった。

「長期軽症 HAM 患者」は、それ以外の患者と比較して、「現在の OMDS」が有意に低かった。しかも、発症後の進行がゆるやかな症例を「長期軽症例」として定義を絞り込むほど「現在の OMDS」は低値を示すことから、長期軽症例ほど機能予後は良好と考えられた。

これらの結果より、HAM は発症様式、



すなわち病初期の疾患活動性がその後の予後と相関する特徴を有しており、HAMの診療における発症早期の疾患活動性の評価とそれに応じた適切な治療介入の重要性が示唆された。また、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が重要であることも示唆された。

そのため、今年度はHAM脊髄における炎症レベルを反映するバイオマーカーである髄液ネオプテリンおよび髄液CXCL10が、HAM発症時の疾患活動性に関連するバイオマーカーとして有用であるか否かについても検討した。

両マーカーともに急速進行例、緩徐進行例、長期軽症例と疾患活動性が高い順に高値を示し、HAMではないHTLV-1感染者で最も低い値を示した。したがって、発症様式の違いは脊髄の炎症レベルの違いを反映している可能性が示唆された。

次に、今回のデータを用いて3群を分けるカットオフ値を設定することを試みた。その結果、急速進行例を緩徐進行例と判別するカットオフ値として

髄液ネオプテリン : 30 pmol/mL

髄液CXCL10 : 6000 pg/mL

を設定することができた。

長期軽症例を緩徐進行例と判別するカットオフ値は

髄液ネオプテリン : 10 pmol/mL

髄液CXCL10 : 1000 pg/mL

が適切と考えられた。

また、HAM以外のHTLV-1感染者が示す基準値として、

髄液ネオプテリン : 5 pmol/mL 以下

髄液CXCL10 : 140 pg/mL 未満

を設定できた。

ただし、今回の解析に用いられた症例数は少数例にとどまるため、正確性に欠く

可能性が否定できない。今後はさらに症例数を増やして検討することや、別の患者群を用いた validation を実施することで、正確性を高める研究の実施が求められる。

## E. 結論

本研究では、HAMの発症様式からみた予後の特徴を明らかにするために、「HAM ねっと」に登録された全国のHAM患者383名のデータを解析した。その結果、HAMは発症様式、すなわち病初期の疾患活動性がその後の予後と相関する特徴を有しており、HAMの診療における発症早期の疾患活動性の評価とそれに応じた適切な治療介入の重要性が示唆された。

さらに、HAM患者の疾患活動性を見極めるバイオマーカーとして髄液ネオプテリン、髄液CXCL10が有用である可能性が示唆された。今後は症例数を増やしてHAM診療ガイドライン作成に資する正確なカットオフ値、基準値を確立していくことが重要である。

HAMの診療の最終目標は、HAM患者の長期予後の改善である。この目的を達成していくためには、HAM診療ガイドラインの確立に向けた更なる研究の推進や、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望まれる。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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):238-48, 2015.

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. **Ann Clin Transl Neurol**, 2(3):231-240, 2015

Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Naruse I, Yamagishi M, Nakashima M, Momose H, Araki K, Mizukami T, Mizusawa S, Okada Y, Ochiai M, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Nosaka K, Uchimaruru K, Iwanaga M, Sagara Y, **Yamano Y**, Satake M, Okayama A, Mochizuki M, Izumo S, Saito S, Itabashi K, Kamihira S, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Standardization of Quantitative PCR for Human T-cell Leukemia Virus Type 1 in Japan: A Collaborative Study. **J Clin Microbiol**. 2015. [Epub ahead of print]

Martin F, Inoue E, Cortese ICM, de Almeida Kruschewsky R, Adonis A, Grassi MFR, Galvão-Castro B, Jacobson S, **Yamano Y**, Taylor GP, Bland M. Timed walk as primary outcome measure of treatment response in clinical trials for HTLV-1-associated myelopathy: a feasibility study. **Pilot and Feasibility Studies** 2015, 1:35, 2015

Yasuma K, Matsuzaki T, **Yamano Y**, Takashima H, Matsuoka M, Saito M. HTLV-1 subgroups associated with the risk of HAM/TSP are related to viral

and host gene expression in peripheral blood mononuclear cells, independent of the transactivation functions of the viral factors.

**J Neurovirol**. 2015.[Epub ahead of print]

Bangham C, Araujo A, **Yamano Y** & Taylor G. HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. **Nature Reviews Disease Primers**, 1, 2015.

### **Yamano Y.**

How does human T-lymphotropic virus type 1 cause central nervous system disease? The importance of cross-talk between infected T cells and astrocytes.

**Clin Exp Neuroimmunol**, 6(4):395-401, 2015.

### **山野嘉久.**

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) - 分子病態解明による治療薬開発の新展開. **医学のあゆみ**, 255(5):485-490, 2015.

### **山野嘉久.**

HAM に対するヒト化 CCR4 抗体の医師主導治験. **臨床評価**, 43(2):418-421, 2016.

石塚賢治, **山野嘉久**, 宇都宮與, 内丸薫. HTLV-1 キャリア外来の実態調査. **臨床血液**, 56(6):666-672, 2015.

山内 淳司, 佐藤 知雄, 八木下 尚子, 新谷 奈津美, 力石 辰也, **山野 嘉久**, 柴垣 有吾. HTLV-1 陽性ドナーからの生体腎移植によりレシピエントに発症する HAM の特徴. **日本透析医学会雑誌**, 48(1):483, 2015.

**山野嘉久**, 新谷奈津美, 八木下尚子, 佐藤知雄. 免疫性神経疾患 - 基礎・臨床研究の最新知見 - . **日本臨牀**, 73 ( 7 ) : 546-553, 2015.

**山野嘉久**

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) .  
**難病事典**, 2-5, 2015.

**山野嘉久**

痙性対麻痺 (HAM を含む) .  
**今日の治療指針 2016**, 山口 徹, 北原  
光夫 監修 .P964-965、医学書院、東京、  
2016.

2. 学会発表

Yamano Y. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells that produces an inflammatory positive feedback loop via astrocytes in HAM/TSP. 40Years of Neuroimmunology, 19-20 April 2015, Bethesda, Maryland, USA.

Yamano Y, Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Akiyama H, Hasegawa Y, Utsunomiya A. Humanized anti-CCR4 antibody KW0761 targets HTLV-1-infected CD4+CCR4+ and CD8+CCR4+ T-cells to treat HAM/TSP. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, Frenchi West Indies(FWD).[Carayou Hotel]

Araya N, Sato T, Tomaru U, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Akiyama H, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. HTLV-1 Tax induces Th1 master regulator T-bet and thus IFN- $\gamma$  in CD4+CCR4+ T-cells of virus-associated myelopathy patients. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, Frenchi West Indies(FWD).[Carayou Hotel]

Coler-Reilly A, Yagishita N, Sato T, Araya N, Ishikawa M, Koike M, Saito Y,

Suzuki H, Yamano Y, Takata A. HAM-net national patient registration system reveals details of how Japanese patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis progress over time. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, Frenchi West Indies(FWD).[Carayou Hotel]

Kimura M, Yamauchi J, Taisho H, Sato T, Yagishita N, Araya N, Sato K, Kikuchi T, Hasegawa Y, Chikaraishi T, Shibagaki Y, Yamano Y. Characteristics of HAM/TSP after kidney transplantation from HTLV-1 positive living donors. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, Frenchi West Indies(FWD).[Carayou Hotel]

Sato K, Kikuchi T, Kimura M, Komita M, Shimada K, Seki K, Tachibana M, Yagishita N, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Ishikawa M, Koike M, Saito Y, Suzuki H, Takata A, Yamano Y. Patient Satisfaction Survey for HAM-net Registrants. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, Frenchi West Indies(FWD).[Carayou Hotel]

Kikuchi T, Sawabe A, Negishi Y, Noda A, Hirai Y, Inoue E, Kimura M, Sato K, Araya N, Yagishita N, Sato T, Yamano Y. Evaluation of clinical outcome measures for HAM/TSP. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, Frenchi West Indies(FWD).[Carayou Hotel]

Yamano Y. How does HTLV-1 cause CNS disease? - The importance of cross-talk between infected T-cells and astrocytes. The Inaugural Asia-Pacific School of Neuroimmunology Meeting ( APSNI ) (第

一回アジア太平洋神経免疫学国際シンポジウム), 30 August 2015, Tokyo, Japan .  
[Sanjo Conference Hall at The University of Tokyo]

山野嘉久, 山内淳司, 大勝秀樹, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 長谷川泰弘, 力石辰也, 柴垣有吾. HTLV-1陽性ドナーからの生体腎移植によるHAMの発症率と特徴. [High incidence of HAM after Kidney transplantation from HTLV-1 positive donors.], 第56回日本神経学会学術大会, 2015年5月20日~23日, 新潟(新潟市中央区)(朱鷺メッセ(新潟コンベンションセンター))

佐藤健太郎, 菊池崇之, 木村未祐奈, 込田みどり, 島田奏, 関来未, 橘茉莉花, 八木下尚子, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 石川美穂, 小池美佳子, 齋藤祐美, 鈴木弘子, 高田礼子, 山野嘉久. 患者レジストリへの介入方法と患者満足度の変化. 第56回日本神経学会学術大会, 2015年5月20日~23日, 新潟(新潟市中央区)(朱鷺メッセ(新潟コンベンションセンター))

木村未祐奈, 佐藤健太郎, 菊池崇之, 八木下尚子, 新谷奈津美, 石川美穂, 小池美佳子, 齋藤祐美, 佐藤知雄, 鈴木弘子, 木村美也子, 高田礼子, 山野嘉久. HAM患者レジストリ「HAMねっと」を活用した経年的前向き調査. 第56回日本神経学会学術大会, 2015年5月20日~23日, 新潟(新潟市中央区)(朱鷺メッセ(新潟コンベンションセンター))

沢辺愛加, 根岸由衣, 野田和里, 平井祐士, 井上永介, 新谷奈津美, 八木下尚子, 佐藤知雄, 山野嘉久. 希少難病HAMの臨床的有効性評価指標の検討. 第56回日本神経学会学術大会, 2015年5月20日~23日, 新潟(新潟市中央区)(朱鷺メッセ(新潟コンベンションセンター))

山内淳司, 柴垣有吾, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 山野嘉久, 力石辰也. HTLV-1陽性ドナーからの生体腎移植によりレシピエントに発症するHAMの特徴. 第60回日本透析医学会学術集会・総会,

2015年6月26日~28日, 横浜(パシフィコ横浜)

倉光球, 大隈和, 矢持忠徳, 山野嘉久, 長谷川寛雄, 上平憲, 岡山昭彦, 久保田龍二, 出雲周二, 成瀬功, 相良康子, 佐竹正博, 渡邊俊樹, 山口一成, 浜口功. HTLV-1核酸検査の標準化および検出感度の検討: 多施設共同研究. 第2回日本HTLV-1学会学術集会, 2015年8月22日~23日, 東京都(港区)(東京大学医科学研究所).

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, 植田幸嗣. 末梢血CD4陽性T細胞を用いた膜プロテオーム解析によるHTLV-1関連疾患に対する新規治療標的の探索. 第2回日本HTLV-1学会学術集会, 2015年8月22日~23日, 東京都(港区)(東京大学医科学研究所).

山内淳司, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 大勝秀樹, 長谷川泰弘, 力石辰也, 柴垣有吾, 湯沢賢治, 山野嘉久. HTLV-1陽性ドナーから陰性レシピエントへの生体腎移植によるHAMの特徴. 第2回日本HTLV-1学会学術集会, 2015年8月22日~23日, 東京都(港区)(東京大学医科学研究所).

佐藤知雄, 安藤仁, 高橋克典, 國友康夫, Ariella Coler-Reilly, 新谷奈津美, 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症(HAM)における髄液細胞のケモカイン受容体解析. 第2回日本HTLV-1学会学術集会, 2015年8月22日~23日, 東京都(港区)(東京大学医科学研究所).

鈴木弘子, 石川美穂, 小池美佳子, 齋藤祐美, 八木下尚子, 山野嘉久. HAM患者の思いを知る~SEIQoL-DW(個人の生活の質評価法)を用いた関わりを通して~. 第2回日本HTLV-1学会学術集会, 2015年8月22日~23日, 東京都(港区)(東京大学医科学研究所).[ポスター]

八木下尚子, 鈴木弘子, 石川美穂, 小池美佳子, 齋藤祐美, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 高田礼子, 山野嘉久. HAM患者レジストリ

「HAM ねっと」の経年的患者満足度調査。第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2015 年 8 月 22 日 ~ 23 日, 東京都 (港区) [東京大学医科学研究所]。[ポスター]

埴田まや子, 佐々木光穂, 平田誠, 樋野村 亜希子, 坂手龍一, 西下直希, 山野嘉久, 吉良潤一, 小原有弘, 松山晃文. 難病バンクにおける HLA タイピング導入による難病研究推進. 第 24 回日本組織適合性学会, 2015 年 9 月 10 日 ~ 12 日, 茨城 (水戸市) [ホテル レイクビュー水戸]

山野嘉久. 希少難病 HAM 患者レジストリー「HAM ねっと」の臨床研究・治験への応用 ~ 運営事務局の立場から ~. 第 15 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2015 in KOBE. 2015 年 9 月 12 日, 兵庫 (神戸市中央区) [神戸国際会議場]

山野嘉久. HAM の治療展望. 第 27 回日本神経免疫学会学術集会, 2015 年 9 月 15 ~ 16 日, 岐阜 (岐阜市) [長良川国際会議場]

山野嘉久. 臓器移植後に伴う HTLV-1 関連疾患発症の実態について. 第 9 回 HTLV-1 対策推進協議会, 2015 年 9 月 30 日, 東京 (東京都千代田区) [厚生労働省]

山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) に対する抗 CCR4 抗体療法の開発. 第 43 回日本臨床免疫学会総会, 2015 年 10 月 22 日 ~ 24 日, 兵庫 (神戸市中央区) [神戸国際会議場]

山野嘉久. HAM に対する日本発の革新的治療となる抗 CCR4 抗体の実用化研究. 革新的医療技術創出拠点プロジェクト統合戦略会議, 2015 年 11 月 10 日, 東京 (東京都千代田区) [日本医療研究開発機構]

山野嘉久, 山内淳司, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 大勝秀樹 3, 長谷川泰弘, 湯沢賢治. HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの生体腎移植による HAM の特徴. 厚生労働省難治性疾患 (神経免疫疾患) 政策および実用化研究班平成 27 年度合同班会議, 2016 年 1 月 21 日, 東京 (東京都千代田区) [都市センターホテル]

佐藤知雄, 新谷奈津美, 八木下尚子, 山野嘉久. HAM の進行度の特徴と関連バイオマーカーの検討. 厚生労働省難治性疾患 (神経免疫疾患) 政策および実用化研究班平成 27 年度合同班会議, 2016 年 1 月 21 日, 東京 (東京都千代田区) [都市センターホテル]

玉木慶子, 津川潤, 佐藤知雄, 山野嘉久, 坪井義夫. HAM における治療効果を予想するバイオマーカーの検討. 厚生労働省難治性疾患 (神経免疫疾患) 政策および実用化研究班平成 27 年度合同班会議, 2016 年 1 月 21 日, 東京 (東京都千代田区) [都市センターホテル]

## 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

表 1. 急速進行性 HAM 患者の属性( 運動障害発現年齢から 2 年以内に OMDS 6 以上と定義した場合)

|                         | 急速進行群<br>( N=19,5.0%) | 非急速進行群<br>(N=364) | P 値    |
|-------------------------|-----------------------|-------------------|--------|
| 性別 女性                   | 11(57.9%)             | 273(75.0%)        | N.S.   |
| 年齢 ( 平均 ± SD )          | 66.1 ± 8.2            | 61.9 ± 10.8       | N.S.   |
| 運動障害発現年齢 ( 平均 ± SD )    | 57.7 ± 9.5            | 44.5 ± 14.6       | <0.001 |
| 発症年齢 ( 平均 ± SD )        | 57.9 ± 9.4            | 43.4 ± 14.8       | <0.001 |
| 診断年齢 ( 平均 ± SD )        | 58.8 ± 9.5            | 51.4 ± 13.1       | 0.015  |
| 発症から診断までの年数 ( 平均 ± SD ) | 0.9 ± 1.8             | 8.0 ± 8.4         | <0.001 |
| 罹病期間 ( 平均 ± SD )        | 8.2 ± 6.8             | 18.4 ± 11.3       | <0.001 |
| 初発症状                    |                       |                   |        |
| 歩行障害                    | 17(89.5%)             | 296(81.5%)        | N.S.   |
| 排尿障害                    | 6(31.6%)              | 141(38.8%)        | N.S.   |
| 下肢の感覚障害                 | 3(15.8%)              | 50(13.8%)         | N.S.   |
| その他                     | 10(52.6%)             | 105(28.8%)        | 0.027  |
| 輸血歴                     |                       |                   |        |
| あり                      | 5(26.3%)              | 68(18.8%)         | N.S.   |
| 1986 以前                 | 3(15.8%)              | 54(15.0%)         | N.S.   |
| 現在の OMDS ( 平均 ± SD )    | 8.5 ± 3.0             | 5.8 ± 2.3         | <0.001 |
| HAQ-DI ( 平均 ± SD )      | 1.8 ± 0.6             | 1.1 ± 0.7         | <0.001 |

表 2. 急速進行性 HAM 患者の属性 ( 運動障害発現年齢から 2 年以内に OMDS 5 以上と定義した場合)

|                         | 急速進行群<br>( N=74,19.3%) | 非急速進行群<br>(N=309) | P 値    |
|-------------------------|------------------------|-------------------|--------|
| 性別 女性                   | 58(78.4%)              | 226(73.1%)        | N.S.   |
| 年齢 ( 平均 ± SD )          | 65.5 ± 9.4             | 61.3 ± 10.8       | <0.001 |
| 運動障害発現年齢 ( 平均 ± SD )    | 55.9 ± 11.2            | 42.6 ± 14.2       | <0.001 |
| 発症年齢 ( 平均 ± SD )        | 55.4 ± 11.7            | 41.4 ± 14.3       | <0.001 |
| 発症から診断までの年数 ( 平均 ± SD ) | 57.7 ± 11.2            | 50.3 ± 13.1       | <0.001 |
| 発症からの診断までの年数            | 2.3 ± 3.7              | 8.9 ± 8.6         | <0.001 |
| 罹病期間 ( 平均 ± SD )        | 10.1 ± 7.4             | 19.8 ± 11.3       | <0.001 |
| 初発症状                    |                        |                   |        |
| 歩行障害                    | 64(86.5%)              | 249(80.8%)        | N.S.   |
| 排尿障害                    | 27(36.5%)              | 120(39.0%)        | N.S.   |
| 下肢の感覚障害                 | 11(14.9%)              | 42(13.6%)         | N.S.   |
| その他                     | 24(32.4%)              | 91(29.4%)         | N.S.   |
| 輸血歴                     |                        |                   |        |
| あり                      | 23(31.1%)              | 50(16.3%)         | <0.001 |
| 1986 以前                 | 18(24.3%)              | 39(12.7%)         | 0.012  |
| 現在の OMDS ( 平均 ± SD )    | 6.7 ± 2.4              | 5.7 ± 2.3         | <0.001 |
| HAQ-DI ( 平均 ± SD )      | 1.4 ± 0.6              | 1.1 ± 0.7         | <0.001 |

表 3. 長期軽症 HAM 患者の機能予後

|                       | 該当群        |     | 対照群      |       | P 値    |
|-----------------------|------------|-----|----------|-------|--------|
|                       | X 年後の OMDS | 度数  | 現在の OMDS | 現在の度数 |        |
| 発症から 10 年後<br>(n=256) | 2 以下       | 21  | 4.9±1.9  | 235   | <0.001 |
|                       | 3 以下       | 79  | 5.6±1.9  | 177   | <0.001 |
|                       | 4 以下       | 138 | 5.8±1.9  | 118   | <0.001 |

図 1. 髄液ネオプテリン濃度と発症様式の関連性

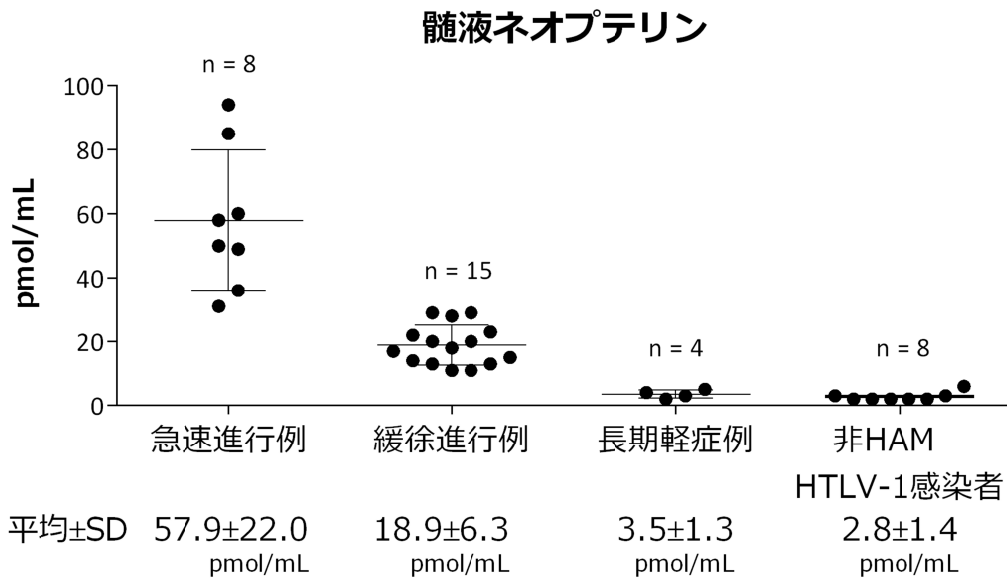
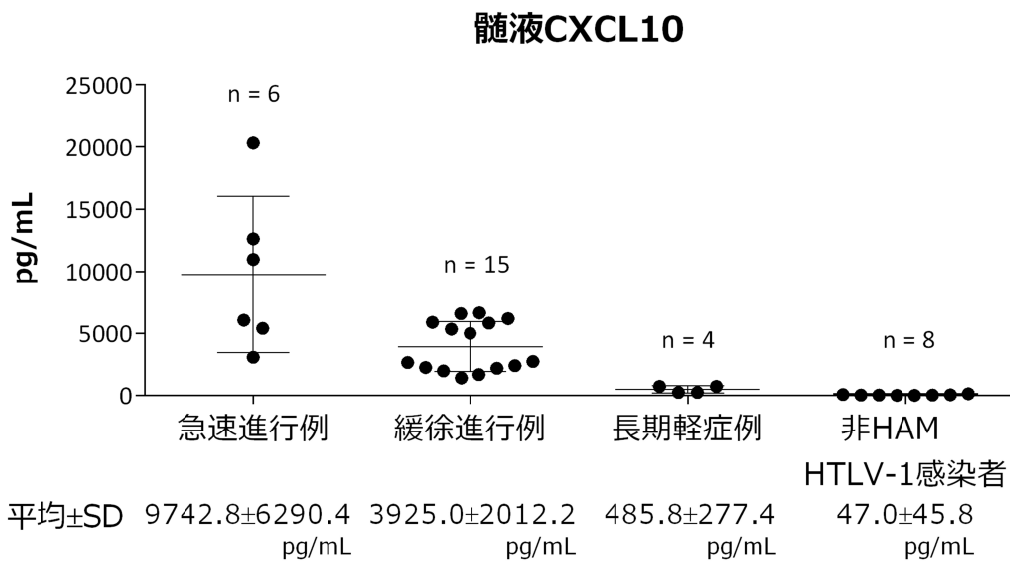


図 2. 髄液 CXCL10 濃度と発症様式の関連性



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 診療マニュアル第 2 版の改訂について

研究分担者 久保田龍二 鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター 准教授  
中川 正法 京都府立大学大学院・医学研究科 教授

研究要旨

HAM 診療マニュアル初版は、2013 年に作成された。その後 3 年間 HAM の経過やバイオマーカーについての新知見が追加されたことや、急性に進行する HAM 患者が少なからず存在することが明らかになってきた。また、HAM の診断基準に関して世界に 4 つのものがあるがそれぞれ一長一短があり、より簡便でわかりやすいものが必要と考えられた。これらの点を考慮した HAM 診療マニュアルの改訂版の作成が必要と思われた。

以上のことより、改訂版においては以下の変更を行った。4 つの診断基準を基に本研究班で新たに診断基準を作成した。また、新しく HAM の経過・バイオマーカーの章を追加した。特に急性に進行する HAM 患者が存在すること、また急速進行する HAM 患者には適切な治療が必要であるため、新診断基準に参考項目としてそのことを追加した。さらに、急速進行期の定義および診断アルゴリズムに関して再検討を加えた。

A．研究目的

厚生労働省の研究班により HAM 診療マニュアル初版を 2013 年に発行してほぼ 3 年を経ようとしており、この間 HAM の診療に関わる全国の医師に初版マニュアルを配布しご利用頂いた。初版での当初の目的であった、患者の少ない地域においても希少難治性疾患である HAM を認識して頂き、適切に HAM を診断し、病態に応じて標準的治療を行うということに関して、多少なりとも貢献してきた。

しかしながら、この間 HAM の経過やバイオマーカーについての新知見が追加されたことや、HAM の発見当初あまり強調されなかった、急性に進行する HAM

患者が少なからず存在することが明らかになってきた。また、HAM の診断基準に関して世界に 4 つのものがあるがそれぞれ一長一短があり、より簡便。的確でわかりやすいものが必要と考えられた。また、特定疾患個人調査調査票における診断基準との整合性を図る必要があった。これらの点を考慮した HAM 診療マニュアルの改訂版の作成が必要と思われた。

本研究班では、全国の HAM 研究者や診療の専門家で、HAM マニュアル第 2 版策定委員会を組織し、討議を重ね改訂作業を行った。

B．研究方法



全国の HAM 研究者や診療の専門家によって HAM 診療マニュアル第 2 版策定委員会を組織した。以下はそのメンバーである。

出雲周二（鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター教授）、久保田龍二（鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター准教授）、児玉大介（鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター特任研究員）、齊藤峰輝（川崎医科大学微生物学教授）、高嶋 博（鹿児島大学神経内科・老年病学教授）、竹之内徳博（関西医科大学微生物学准教授）、中川正法（京都府立医科大学附属北部医療センター病院長）、中村龍文（長崎国際大学人間社会学部社会福祉学科教授）、法化図陽一（大分県立病院神経内科部長）、松浦英治（鹿児島大学神経内科・老年病学講師）、松尾朋博（長崎大学病院泌尿器科・腎移植外科助教）、松崎敏男（大勝病院神経内科部長）、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）（敬称略）

HAM 診療マニュアル初版を底本として、まず問題点を抽出し、次に各項目についてメーリングリストで討議をおこなった。最終的にマニュアル全体の調整を行った。

また、HAM は希少性疾患であるがゆえに、疫学や治療法に関する患者群の規模は小さく、また論文数は限られておりエビデンスレベルは高いとはいえない。それゆえ、必ずしもエビデンスレベルの高い知見に限らず、日々診療に当たる第一線の神経内科医師の経験に基づいた情報を多く採用したため、「HAM 診療マニ

アル」の名称を継続した。

（倫理面への配慮）

本研究は、今まで報告されてきた論文、および各神経内科医の経験に基づくため、HAM 患者個人が同定されるような情報は含んでいない。

## C. 研究結果

### 1. HAM の診断基準について

HAM の診断基準は、現在までに WHO、1987 年厚生省、Belem、特定疾患個人調査票のものの 4 つがあり、それぞれ一長一短である。HAM 診療マニュアル初版では、日本国内で広く普及していた 1987 年の厚生省の診断基準を用いていたが、以下の 2 点が問題となった。

（ア）主要項目に「緩徐進行性でかつ対称性の錐体路障害所見が前景に立つ脊髄症」とあるが、近年の研究で、数週間から数ヶ月で急速に進行する症例が 2 割ほど存在することが明らかになってきており、この定義では急速に進行する HAM の患者を診断することができない。それゆえ、急速に進行する例があることを記載する必要がでてきた。

（イ）特定疾患個人調査票の診断基準では、「膀胱直腸障害を伴う両下肢の痙性麻痺」が主要項目となっており、膀胱直腸障害を伴わない HAM 患者は HAM と診断できない。膀胱直腸障害は最終的には HAM 患者の約 93% に認められるが、初発時は膀胱直腸症状を認めない HAM 患者も数割存在するため、初期の HAM 患者を診断することができない。それゆえ、膀胱直腸障害を必須項目から削除する必

要ができた。

以上の問題を解決するために、簡潔に記載してあり、わかりやすい特定疾患個人調査票の診断基準を基にして、(ア)に関して、参考事項の「通常、緩徐進行性の経過をとる」を、「通常、緩徐進行性の経過をとるが、数週間から数ヶ月で急速に進行する例がある」に変更した。また、(イ)に関しては、主要項目1の「膀胱直腸障害を伴う両下肢の痙性麻痺」から膀胱直腸障害を削除し、「両下肢の痙性麻痺」とした。これに合わせ、参考事項の「膀胱直腸障害が初発症状のこともある」を「膀胱直腸障害をしばしば伴い、初発症状のこともある」に変更した。上記の変更を加え、本研究班によるHAMの診断基準として記載することとした(表1)。

また、急速に進行する患者があることを診断基準の参考事項に追加したため、HAM診療マニュアルの急速進行期の定義を改めて見直し、具体的な検査値を入れるなどして、理解しやすいようにした。同時に、新たな診断基準に準じてHAMの診断アルゴリズムを書き換えた(図1)。

また、運動障害度の評価に関しても議論を行い、現時点では納の運動障害度(OMDS)が、臨床的に最も汎用性が高いことから、改訂版においても推奨することとした。その他、HAMの臨床経過とバイオマーカーについて新章を追加し、HAMの臨床治験情報や、HAMに関するインターネット情報サイトを追加した。

#### D. 考察

今回のHAM診療マニュアル改訂版では、実際の診療に則したHAM診断基準

の改訂を行った。これによりHAMでありながら、診断が先送りされていた患者さんも診断できることになり、より適切な治療が受けられるようになると考えられる。また、本研究班での新HAM診断基準は特定疾患個人調査票の診断基準を基にしたものであるが、現行のものと一部合わないところがあるため、今後指定難病の審議会に診断基準の変更申請を提出し、整合性を図っていく予定である。

今回の改訂作業を行う中で、やはり希少性難病疾患であるがゆえの、エビデンスの少なさを実感した。今後も詳細な臨床データの蓄積、できるだけ多くの患者を対象とした治療研究が必要であると思われた。

#### E. 結論

HAM診療マニュアル改訂版の作成を全国のHAMの専門家と共同で行った。特に診断基準や診断アルゴリズムの見直しを行った。

#### F. 健康危険情報

特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 発表論文

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.

Matsuura E, Yoshimura A, Nozuma S, Higuchi I, Kubota R, Takashima H: Clinical presentation of axial myopathy in two siblings with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP).  
BMC Neurol. 15: 18, 2015.

久保田龍二：神経疾患最新の治療  
2015-2017。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 編集。pp205-207, 南江堂。2015

## 2. 学会発表

久保田龍二、高嶋 博、出雲周二：マイクロアレイ解析による HAM 末梢血 HTLV-1 感染細胞特異的細胞表面分子の探索。第 56 回日本神経学会学術大会。2015 年 5 月 新潟

児玉大介、久保田龍二、松崎敏男、高嶋 博、出雲周二：HAM 患者 CD4+T 細胞の小胞体ストレスを介したツニカマイシン誘導性アポトーシス。第 56 回日本神経学会学術大会。2015 年 5 月 新潟

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、山野 嘉久、辻 省次、出雲 周二、高嶋 博：エクソーム関連解析による HAM 疾患感受性遺伝子の

探索。第 56 回日本神経学会学術大会。2015 年 5 月 新潟

久保田龍二、高嶋 博、田中勇悦、出雲周二：HAM 患者末梢血中の HTLV-1 感染細胞特異的細胞表面分子の探索。第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2015 年 8 月、東京

児玉大介、久保田龍二、松崎敏男、高嶋博、出雲周二：HAM 患者の HTLV-1 感染細胞は小胞体ストレスが付加されている。第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2015 年 8 月、東京

久保田龍二、高嶋 博、出雲周二：HAM 患者末梢血中 HTLV-1 感染細胞特異的細胞表面分子の探索。第 27 回日本神経免疫学会学術集会。2015 年 9 月、岐阜

## H. 知的財産権の出願・登録情報

### 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。

表1 . HAM の診断基準

## HAMの診断基準(本研究班による)

### a. 主要事項

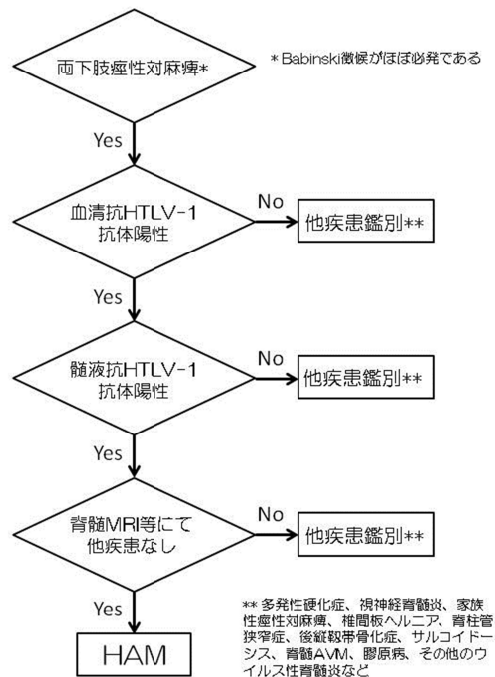
下記の1～3を全て満たすものをHAMと診断する。

1. 両下肢の痙性麻痺
2. 抗HTLV-1抗体が血清および髄液で陽性
3. 他の脊髄疾患を除外できる  
(遺伝性痙性脊髄麻痺、他の脊髄炎、圧迫性脊髄障害、脊髄腫瘍、多発性硬化症、視神経脊髄炎、亜急性連合性脊髄変性症、脊髄小脳変性症、スモンなど)

### b. 診断の参考となる事項

- ・通常、緩徐進行性の経過をとるが、数週間から数ヶ月で急速に進行する例がある。
- ・感覚障害は軽度で、しびれ感や痛みなど自覚的な症状が主体となる。
- ・膀胱直腸障害をしばしば伴い、初発症状のこともある。
- ・下半身の発汗障害、インポテンツなどの自律神経障害をしばしば伴う。
- ・神経症状・徴候は対称性で、左右差はあっても軽度にとどまる。
- ・上肢の障害は通常みられないか軽微にとどまるが、しばしば深部腱反射は亢進し、病的反射が陽性である。

図1 . HAM の診断アルゴリズム



# HAM 診療マニュアル

## 第2版

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班

# 序文

HTLV-1 感染者における HAM の生涯発症率は約 0.25%と報告されており、1998 年の疫学調査では全国の患者数は 1,422 名と報告された。その後、2008 年に行われた全国調査でおよそ 3600 名と推定されている。また、なぜ感染者の一部にのみ発症するのかに関して詳細は明らかになっていない。HAM はその稀少性ゆえに病因解明・治療薬開発のための研究が進展しにくいのが現状であり、平成 21 年度から難治性疾患克服研究事業の対象疾患に新しく認定された。

しかしながら患者の少ない地域において一般医師における本疾患の認識は薄く、診断がつくまでに数年単位で時間を要し、その間に症状が進行し歩行不能となる患者が未だに多いのが現状である。また、治療により病勢がコントロールされても、傷害された神経組織の再生はきわめて限定的で痙性対麻痺や膀胱直腸障害、難治性の疼痛などの症状は残存し、長期にわたる対症療法や自己導尿管理、残存機能の保持のためのリハビリテーションなどの継続が不可欠である。患者の日常生活に沿った医療体制はきわめて不十分で、しばしば感染症の併発、転倒事故による骨折、褥瘡の増悪などにより、寝たきりとなる危険にさらされている。

HAM の経過は、軽症から重症まで患者により個人差が大きいため、疾患活動性や重症度に応じて治療内容を選択し、重症化する前に出来るだけ進行を予防する治療方針を立てることが、現時点での HAM 治療においては重要である。しかしながら、HAM の標準的治療法について著した診療ガイドラインに相当するものがいままでに存在しなかったことで、HAM 患者の治療に地域的な格差を生じさせてきた可能性は否めない。

今回我々がまとめた「HAM 診療マニュアル」が HAM に関わっている一般医家を含めたすべての医師の診療現場でお役に立ち、患者さんが等しく最良の治療を受けられるようになることを祈念して序文とさせていただきます。

2013 年 3 月

重症度別治療指針作成に資す HAM の新規バイオマーカー同定と  
病因細胞を標的とする新規治療法の開発に関する研究班

出雲周二

## 第2版序文

「HAM診療マニュアル」初版を2013年に発行してほぼ3年を経ようとしており、この間HAMの診療に関わる全国の医師に初版マニュアルを配布しご利用頂いた。初版での当初の目的であった、患者の少ない地域においても希少難治性疾患であるHAMを認識して頂き、適切にHAMを診断し、病態に応じて標準的治療を行うということに関して、多少なりとも貢献できたのではないかと感じている。

しかしながら、この間HAMの経過やバイオマーカーについての新知見が追加されたことや、HAMの発見当初あまり強調されなかった、急速に進行するHAM患者が少なからず存在することが明らかになってきた。また、HAMの診断基準に関して世界に4つのものがあるがそれぞれ一長一短があり、より簡便でわかりやすいものが必要と考えられた。これらの点を考慮したHAM診療マニュアルの改訂版の作成が必要と思われた。

以上のことを鑑み、第2版においては以下のように改訂を行った。4つの診断基準を基に本研究班で新たに診断基準を作成した。また、新しくHAMの経過・バイオマーカーの章を追加した。特に急速に進行するHAM患者が存在すること、また急速進行するHAM患者には適切な治療が必要であるため、新診断基準に参考項目としてそのことを追加した。さらに、急速進行期の定義および診断アルゴリズムに関して再検討を加えた。一方、運動障害度の評価に関しては、現行の納の運動障害重症度が臨床の現場では広く用いられており、使用しやすいとの立場で本マニュアルでも推奨した。治療に関しては、残念ながらステロイド、インターフェロン $\alpha$ を超える治療法は未だ確立されておらず、根治療法の開発が急務であることには変わりはない。しかし、近年、感染細胞を減らすことを目的にした新規治療法の臨床治験も始まっており、治験情報として追加した。

第2版の作成にご協力頂いた先生方に感謝するとともに、本マニュアルがHAMの实地診療に関わる全国の医師のお役に立ち、HAM患者さんが現時点での最適な治療を受けられるよう祈念する。

2016年3月

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班  
久保田龍二



## HAM 診療マニュアル作成の基本方針

世界で有数の HAM 患者を有する我が国においてさえ、その患者数は全国で 3600 名程度しか存在せず、そのため治療法に関する臨床研究もきわめて限られている。また、インターフェロン  $\alpha$  の臨床治験以外でなされてきた臨床研究の規模は小さいものが多く、決してエビデンスレベルの高いものではない。従って、本診療マニュアルの示すところは、我が国で最も HAM の診療に当たっている本マニュアル策定委員らの診療経験に基づく部分が大きいことは否めない。しかしながら、疾患の発見より四半世紀が過ぎた現在まで、HAM の「診療ガイドライン」がなかったことで生じてきた診療方針の地域格差が、患者の不利益を生じてきた事実は憂慮されるべきことであり、現時点での HAM 患者診療に関する知識の集積とその情報公開の必要性は極めて高い。このような背景を鑑み、必ずしもエビデンスレベルの高い知見に限らず、日々 HAM 患者の診療に当たる第一線の神経内科医師の経験に基づいた情報を多く採用したため、「HAM 診療マニュアル」とさせていただいた。一方、HAM 診療の理解に必要なではない基礎的知見は最小にとどめた。遍く我が国で HAM 患者診療に当たる医師に、実践的にお役に立つことを目的として、本マニュアルが策定された点をご理解いただきたい。

HAM 診療マニュアル策定委員会



● HAM 診療マニュアル第 2 版策定委員会メンバー (五十音順)

|       |                            |
|-------|----------------------------|
| 出雲周二  | 鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター教授    |
| 久保田龍二 | 鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター准教授   |
| 児玉大介  | 鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター特任研究員 |
| 齊藤峰輝  | 川崎医科大学微生物学教授               |
| 高嶋 博  | 鹿児島大学神経内科・老年病学教授           |
| 竹之内徳博 | 関西医科大学微生物学准教授              |
| 中川正法  | 京都府立医科大学附属北部医療センター病院長      |
| 中村龍文  | 長崎国際大学人間社会学部社会福祉学科教授       |
| 法化図陽一 | 大分県立病院神経内科部長               |
| 松浦英治  | 鹿児島大学神経内科・老年病学講師           |
| 松尾朋博  | 長崎大学病院泌尿器科・腎移植外科助教         |
| 松崎敏男  | 大勝病院神経内科部長                 |
| 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    |

# 目次

## 第1章 総論 1

---

1. HAM の発見 1
2. HTLV-1 の感染経路と疫学 1
  - a. HTLV-1 キャリア 1
  - b. HAM 2
  - c. HAM 以外の疾患（ATL および HAU） 3

## 第2章 疾患概念 4

---

1. HAM の疾患概念 4
2. 環境因子と遺伝因子 4

## 第3章 HAM の診断 5

---

1. HTLV-1 感染に関連する検査法 5
  - a. 血清抗 HTLV-1 抗体の検出 5
  - b. 血清抗 HTLV-1 抗体価の意義 5
  - c. 髄液抗 HTLV-1 抗体価の意義 6
  - d. 末梢血 HTLV-1 プロウイルス DNA の検出 6
  - e. HTLV-1 のサザンブロット法 7
2. HAM の臨床症状 7
  - a. 運動障害とその評価 8
  - b. 感覚障害 排尿障害と自 9
  - c. 律神経障害 9
3. HAM の画像所見 9
4. HAM の検査所見 10
5. HAM の診断基準（本研究班による） 11
6. HAM の診断アルゴリズム 11
7. ATL との鑑別 12

## 第4章 HAMの経過・バイオマーカー 13

---

- 1. HAMの経過 13
- 2. 経過と関連するバイオマーカー 14

## 第5章 HAMの治療法 16

---

- 1. 薬物療法 17
  - a. 副腎皮質ホルモン 17
  - b. インターフェロン 19
  - c. **α** その他の治療法 19
    - ① サラゾスルファピリジン 19
    - ② ビタミンC 排尿障害に対する治療 19
  - d. ① 蓄尿障害に対する治療 19
    - ② 排出障害に対する治療 20
    - 肢の痙性と疼痛に対する治療 20
  - e. 21
- 2. リハビリテーション療法 21
- 3. 治療法の選択 24
  - a. 急速進行期の定義 24
  - b. 疾患活動性が高い（急速進行期）症例の治療 25
  - c. 疾患活動性が中等度の症例の治療 27
  - d. 疾患活動性が低い症例の治療 28
- 4. 治療効果の判定 28
  - a. 臨床症状の改善 28
  - b. 髄液検査による炎症所見の改善 29
  - c. 脊髄MRI所見の改善 29
- 5. HAMの臨床治験状況 29
  - a. 抗CCR4抗体療法 29
  - b. プロスルチアミン療法 30
  - c. HAL医療用下肢タイプ 30

|                     |    |
|---------------------|----|
| 付録1: HAM患者のサポート Q&A | 31 |
|---------------------|----|

---

|                  |    |
|------------------|----|
| 付録2: HAM 関連情報サイト | 37 |
|------------------|----|

---

# 第 1 章 総論

---

## 1. HAM の発見

HTLV-1 は、正式には **human T-lymphotropic virus type 1** (ヒト T リンパ球指向性ウイルス 1 型) であり、ヒトのリンパ球に感染するレトロウイルスの 1 種である HTLV-1 関連脊髄症 (**HTLV-1-associated myelopathy: HAM**) の正式名称は、1987 年 鹿児島で開催された WHO 国際会議により **HAM/TSP** と表記することとなっている。TSP とは、それまでカリブ海周辺の暖かな地域で認められていた熱帯性痙性対麻痺 (**Tropical spastic paraparesis ; TSP**) のことである。フランスの研究者によって TSP の一部が HTLV-1 感染によるものであるとする報告が、HAM の発見と同時期になされた。HAM と TSP が同じ疾患を指していることから、疾患名の表記は **HAM/TSP** とすることとなった。

## 2. HTLV-1 の感染経路と疫学

### a. HTLV-11 キャリア

HTLV-1 に感染しているが無症候の者は HTLV-1 キャリアと呼ばれ、キャリアではその生涯を通じて 10%以下の一部の人が HAM や成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (**adult T-cell leukemia/lymphoma; ATL**)、HTLV-1 関連ぶどう膜炎 (**HTLV-1-associated uveitis; HAU** または **HU**)、その他の HTLV-1 関連慢性炎症性疾患を発症する。HTLV-1 ウイルスの主な感染経路としては、母乳による母子感染、輸血、性行為感染が考えられている。1986 年 11 月以来、日本赤十字社を通じた献血時に HTLV-1 ウイルスに対する抗体のスクリーニングが全国一斉に開始され、希望者への感染の有無の告知および輸血用血液製剤の安全対策が継続的に施行されてきた。その結果、現在、輸血を介した新たな感染はおこっていない。従って、1986 年以降は、HTLV-1 の主な感染経路は母乳などを介する母子感染と性行為感染 (10~30%) であると考えられている。母子感染の阻止に母乳遮断が有効である事が長崎県の調査研究によって明らかにされている。この研究では陽性者

の母から子への母子感染率は約 20%前後であり、母乳遮断によって母子感染率が約 2%にまで抑制出来る事が示されていることから、母子感染予防に母乳遮断がきわめて有効であることが確かめられた。HTLV-1 感染総合対策に基づき、2011 年度より全国一律で妊婦検診における抗 HTLV-1 抗体検査が導入されたため、今後母子感染の劇的な減少が期待される。性行為による感染例は多数経験されるが、その実態は未だ十分になされておらず、今後の課題である。

平成 20 年（2008 年）の厚生労働省研究班の実態調査により、全国の初回献血者の抗体陽性率データに基づき、全国の感染者数は 107.8 万人と推定された。1988 年では 126 万人と推定される事から、この 20 年間に HTLV-1 感染者はあまり減少していないと結論された。また、①感染者の中に占める九州・沖縄地区の割合が減少し、感染者が全国へ拡散している事、②感染者の実数としては、首都圏と関西圏が九州・沖縄地区に次いで多い事、③中高年者層において水平感染によるウイルスの伝播が明らかである事等が指摘された。

## b. HAM

1987 年と 1988 年の全国調査では、HTLV-1 キャリアにおける HAM の生涯発症率は約 0.25%と報告されており、有病率は一般人口 10 万人あたり約 3 人と報告されている。また、2008 年に行われた全国調査でも有病率が 10 万人あたりおよそ 3 人程度、総患者数は約 3600 名と推定されている。集計された約 800 名の発症年をみると、最近 10 年間は毎年 30 名前後が発症しており、減少傾向は見られないことが示されている。孤発例が多く、平均発症年齢は 43.8 歳、男女比は 1 : 2.3 で女性に多い。輸血後の早期発症例もある。患者は西日本を中心に HTLV-1 感染者の多い九州・四国、沖縄に多いが、1990 年代の調査に比して、東京や大阪など大都市で顕著に増加していることが判明している。HAM は母子感染、輸血、性交渉のいずれの感染者においても発症し、輸血後数週間で発症した例も報告されている。この点は感染後長期のキャリア状態を経て発症する ATL とは異なっている。1986 年 11 月に開始された日本赤十字社血液センターの献血者の抗 HTLV-1 抗体スクリーニングにより、輸血後発症の HAM は無くなっている。

### c. HAM 以外の疾患(ATLおよびHAU)

HTLV-1 感染により発症する血液疾患に ATL がある。HTLV-1 感染者が生涯において ATL を発症する危険性は、およそ 5%で、男性にやや多く、日本での発症年齢の中央値は 67 歳、40 歳未満での発症は稀である。毎年 1000 人以上が ATL で死亡しているが、ATL の患者数の把握は十分になされていない。

HTLV-1 感染により発症する眼科疾患には、HTLV-1 関連ぶどう膜炎 (HAU または HU) がある。2002 年の本邦 41 大学病院眼科におけるぶどう膜炎調査では 3060 人のぶどう膜炎新患中 HAU は 35 人(1.1%)であった。しかし、HTLV-1 高浸淫地域の南九州では HAU はぶどう膜炎患者の 10~16%を占める重要な疾患である。HAU の推定有病率は HTLV-1 キャリア 10 万人に対し男性 58.6、女性 112.2 である。HAU は小児から老人まで発病するが、主に成人に発症し、男性よりも女性にやや多い。患者の 15% (女性 HAU の場合 25%) にバセドウ病の合併がある。

その他、気管支肺胞症、関節炎、筋炎、シェーグレン症候群などの慢性炎症性疾患と HTLV-1 感染との関連が報告されている。

## 第2章 疾患概念

---

### 1. HAMの疾患概念

HAMは、HTLV-1に感染したキャリアの0.25%に発症する慢性炎症性の脊髄疾患である。ATLによる腫瘍細胞の脊髄への直接浸潤は除外される。ブドウ膜炎、シェーグレン症候群、筋炎、細気管支炎などのHTLV-1関連炎症性疾患を、HAM発症の前後に合併することがある。HAM発症後にATLを合併した場合は合併例として診断は容易だが、ATL患者がHAM様症状を呈する場合は、ATLの脊髄浸潤でないか鑑別を要する。

病理学的には、急性期には胸髄を中心としたリンパ球浸潤を白質・灰白質に広範囲に認める。慢性期には胸髄の萎縮、特に側索の萎縮が著しく、髄鞘染色では側索の淡明化を認める。脊髄ではHTLV-1に感染したCD4陽性T細胞とHTLV-1特異的な細胞傷害性T細胞の脊髄実質内浸潤を認める。HTLV-1ウイルスは脊髄の中ではCD4陽性T細胞にしか確認されておらず、HAM発症はHTLV-1による中枢神経細胞への直接感染の結果ではないと考えられている。

### 2. 環境因子と遺伝因子

HAMでは、キャリアとくらべて末梢血リンパ球中のHTLV-1ウイルス量が平均6.7倍高く、HAM発症の最大のリスクと考えられている。HAMの発症危険因子に関する研究では、感染ウイルスのサブタイプの違いや複数の宿主遺伝子の遺伝子多型により、発症のリスクが異なることが確認されている。HLA-A\*02およびCw\*08が発症抑制に、HLA-B\*54およびDRB1\*0101が発症促進に関与していること、また非HLA遺伝子では、stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) 801AやIL-15 191Cの多型が発症抑制に、tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 890Aの多型が発症促進に関与していることが報告されている。



## 第3章 HAMの診断

---

### 1. HTLV-1 感染に関連する検査法

#### a. 血清抗 HTLV-1 抗体の検出

HTLV-1 の感染を診断する方法は、血清中の抗 HTLV-1 抗体の検出による。抗体検出法に関しては粒子凝集法（PA 法）、化学発光法（CLEIA 法）、ウエスタンブロット（WB）法などがある。スクリーニング検査として用いられている PA 法（血清の正常値<16 倍）や CLEIA 法（血清の正常値<1.0）は高感度であり、偽陰性はほぼないと考えてよい。問題となるのは偽陽性であり、陽性を確認した場合は確認検査として WB 法を行うことが必要である。WB 法による確認検査は保険適用である。

WB 法では、ウイルスのエンベロープ蛋白に対する抗体（バンド）が（+）で、かつ3種類のコア蛋白に対する抗体（バンド）のうち一つ以上が（+）であれば陽性と判断する。これらのいずれも（-）であれば陰性であり、これ以外の結果が出た場合は判定保留とする。WB 法での判定保留はしばしば発生するので、補助検査として HTLV-1 プロウイルスを定量する PCR 法があり、これで確認されれば感染が確定する（6 ページ参照）。

#### b. 血清抗 HTLV-1 抗体価の意義

HTLV-1 の感染を確認するために血清抗 HTLV-1 抗体価を測定した際に、患者から抗体価の高さについて説明を求められることは多い。確かに HAM 患者における抗 HTLV-1 抗体価はキャリアに比して有意に高いことが報告されているが、抗 HTLV-1 抗体価が高いことが HAM になりやすいとは考えられていない。逆に低いからといって HAM になりにくいとも言い切れない。抗体価の高さは個人によって異なり、また、病勢を反映しているとも考えられていない。よって、抗体価の定期的測定には意義がなく、治療の評価にも使用されない。

### c. 髄液抗 HTLV-1 抗体価の意義

HAM の診断には 髄液中の抗 HTLV-1 抗体陽性は必須事項である (11 ページ参照)。これは HAM の発見当初、HTLV-1 キャリアである HAM 以外の神経疾患では、髄液中の抗 HTLV-1 抗体が陰性であったという解析に基づくものであり、その後の報告でも同様な結果が得られている。PA 法では通常血清抗体価の測定は 16 倍を出発希釈とするが、髄液抗体価の測定は 2 倍を出発希釈として測定し、4 倍以上を陽性と判定している施設が多い。IgG index の上昇も報告されており、中枢神経系内での抗体産生が示唆されている。HAM の診断のためには血清および髄液の抗体陽性だけで十分であり、髄液抗体価と血清抗体価との比較で病勢を評価することはない。

### d. 末梢血 HTLV-1 プロウイルス DNA の検出

HTLV-1 は主にヒトの CD4 リンパ球に感染し、宿主細胞の DNA に組み込まれた状態で存在する。この組み込まれたウイルスをプロウイルスと呼ぶ。HTLV-1 プロウイルス DNA の検出には PCR 法とサザンブロット法があるが、PCR 法がより感度が高く、現在は定量的 PCR 法 (HTLV-1 プロウイルス定量) が行われている。定量的 PCR 法は、末梢血リンパ球中に感染細胞がどのくらい存在するかというウイルス量の評価に用いられている。HAM 患者では健常 HTLV-1 キャリアに比してウイルス量が有意に高く、平均で 6.7 倍高値である。ウイルス量の測定は診断や発症予測の重要な要素であり、また、その変動は病勢の変動と連動し、HAM の病勢を評価する指標としても有用であることが知られている。定量的 PCR 検査 (HTLV-1 プロウイルス定量) は SRL (検査会社) に依頼可能な他、鹿児島大学・川崎医科大学・関西医科大学・聖マリアンナ医科大学など HAM 研究を行っている施設ではそれぞれ独自に定量的 PCR 法を行っているので相談されたい。また、HTLV-1 感染者コホート共同研究班 (JSPFAD) でも検査をしている (37 ページ参照)。定量的 PCR 検査 (HTLV-1 プロウイルス定量) に保険適用はない。なお、HTLV-1 は遊離ウイルス粒子が血中には存在しないため、HIV や HCV の様に血清中のウイルスそのものを定量する事はない。

## e. HTLV-11 のサザンブロット法

HTLV-1 のサザンブロット法 (HTLV-1 プロウイルス DNA クロナリティ) は、ウイルスの宿主 DNA への組み込みパターンの解析に用いられ、感染細胞の増殖状態が判定できる。HAM では必須の検査ではないが ATL の診断には必須の検査であり、末梢血の異常リンパ球が 5% 以上の際など、ATL の合併が疑われたときに行う。保険適用はない。以下、HTLV-1 の全長 DNA をプローブとして用いた場合について述べる。EcoRI 制限酵素切断によるサザンブロットでは、ウイルス全長を含む 1 本のバンドが検出されればモノクローナルな増殖、2 本以上の時はオリゴクローナルな増殖と判定される。一方 Pst I 制限酵素切断によるサザンブロットでは、2 本の LTR および 3 本の断片化されたウイルスのバンドを含む 5 本のバンドが認められればモノクローナルな増殖、2 本以上の LTR のバンドおよび 3 本の断片

化されたウイルスのバンドのみが認められれば、ウイルス量が多いが、ポリクローナルに感染細胞が増殖していることを示す。ATL では通常モノクローナルパターンを示し、ごくまれにオリゴクローナルパターンを示す。HAM では通常バンドを検出しないか、ポリクローナルパターンである。しかし、まれにオリゴクローナルパターンまたはモノクローナルパターン (良性モノクローナル増殖) のこともある。モノクローナルパターンと判定された場合には血液内科にコンサルトし、ATL であるか診断を進めることが必要である (12 ページ参照)。

## 2. HAM の臨床症状

HAM の主症状は、歩行障害 (100%)、排尿障害 (93%)、両下肢の感覚障害 (56%) で、初発症状は、下肢のツツパリ感、歩きにくさ、夜間の排尿回数の増加などである。Babinski 徴候は初期から経過を通じて陽性である。少し進行すると、走りにくさ、転倒、階段を下る時の歩きにくさ等が自覚される。痙性のため、夜間の筋硬直を訴える者もいる。進行すると、大腿部や腰帯部の筋力低下により、階段昇降が困難となる。また、両下肢の痙性が増し、大腿内転筋群の緊張が亢進するため、典型的なはさみ脚歩行に移行する者もいる。重症例

では両下肢の完全麻痺を来し、体幹の筋力低下による座位保持困難で寝たきりとなる例もある。多くは年単位の慢性進行性の経過を示す。

#### a. 運動障害とその評価

神経所見は、典型例では両下肢の痙性が著明であり、腸腰筋や大腿二頭筋など両下肢屈筋群の筋力低下が特徴的である。上肢は基本的には正常であるが、手指振戦を認めるケースがわずかにある。上肢で三角筋が障害されるケースが比較的多く、首の屈曲や体幹筋の筋力低下を来す症例も散見されるが、CKの上昇を認めることは少ない。深部腱反射は両下肢で亢進し、両足クローヌスも出現しやすい。Babinski徴候の迅速な出現が特徴的でありHAMの診断に極めて重要である。下肢に加え上肢深部腱反射も亢進する例が多いが、上肢の筋力低下は目立たない。下顎反射の亢進も見られることがある。長期進行例では、Babinski徴候は示すものの、下肢の痙性は消え、むしろ弛緩性麻痺に移行する例もある。腹壁反射消失は高頻度に見られる。これらの症状は基本的には左右対称的であるが、軽度の左右差が認められることもある。

| 納の運動障害重症度 (Osame's Motor Disability Score) |                           |
|--------------------------------------------|---------------------------|
| Score                                      | Motor 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・膝のこわばり)        |
| 3                                          | かけ足不能                     |
| 4                                          | 階段昇降に手すり必要                |
| 5                                          | 片手によるつたい歩き                |
| 6                                          | 片手によるつたい歩き不能、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能、四つんばい移動可     |
| 10                                         | 四つんばい移動不能、いざり等移動可         |
| 11                                         | 自力では移動不能、寝返り可             |
| 12                                         | 寝返り不能                     |
| 13                                         | 足の指も動かせない                 |

運動障害の評価には納の運動障害重症度（Osame's motor disability score:OMDS）が広く用いられている。病勢の進行と治療による改善を良く反映するため、治療効果の判定にも用いられる。

## b. 感覚障害

感覚障害は、下肢遠位に強く境界が不鮮明なことが多いが、胸部や腹部から両下肢まで広く感覚障害が認められることもある。感覚障害の多くは軽度であり自覚していないケースも多い。しかし、しびれや痛み等が強く夜間不眠を訴える者もあり、一部は筋けいれんによる痛みや、坐骨神経痛・神経根痛様の症状があり疼痛コントロールが必要となる。

## c. 排尿障害と自律神経障害

排尿障害は 93%に認められ、程度に差はあるもののほぼ必発すると考えてもよい。症状もさまざま、頻尿、切迫性尿失禁、排尿困難など蓄尿障害および排出障害のいずれをも呈し、また合併することも多い。運動機能障害に先行し、排尿障害を初発症状として発症する例が 14～33%存在する。排尿障害の多くが、上位型神経因性膀胱で排尿筋過活動による過活動膀胱を示し、尿意は比較的末期まで保たれていることが多い。一方、排尿筋低（無）活動を呈するものも 10%以上存在する。多くの例で過活動膀胱と随意的排尿時の排尿筋収縮力の低下、さらに一部に排尿筋括約筋協調不全を認めることがある。このため蓄尿時には尿失禁があるにもかかわらず、随意的排尿時に排出障害を認めることもある。

自律神経障害としての下半身の発汗障害が特徴的であり、夏場でも下半身は下着が汗でぬれない患者も多い。代償的に上半身の発汗過多が観察される。ほとんどの患者が便秘傾向を示し、また男性ではインポテンツになることがある。

## 3. HAWI の画像所見

発症後長期経過した例では MRI 検査すると、通常胸髄を中心にびまん性に萎縮した像が得られ、局所性病変はみられない。一方、急速進行期には、数椎体にわたる胸髄や頸髄の腫大や、T2 強調画像で高信号を認め



ることもあり、同部位のガドリニウム造影効果が得られることもある。水平断で、側索、後索に T2 強調画像で高信号を認めることがあり、病理像に一致している。一般的に MRI 検査で T2 高信号などの異常所見を示す症例では症状の進行が速いことが多く、ステロイドなどの抗炎症剤の治療後、髄液炎症所見の改善とともに MRI 異常所見は減弱あるいは消失することが多い。また、頭部 MRI 検査では、T2 強調画像において大脳白質、脳幹部に散在性に高信号の小病変を認めることがある。

#### 4. HAM の検査所見

抗 HTLV-1 抗体が血清、髄液共に陽性であることが、診断上必須である。抗体価はキャリアや ATL 患者に比して高値のことが多い。末梢血所見では核の分葉化を示すリンパ球が散見される例があるが、ATL でみられるフラワー細胞はまれで、典型的なフラワー細胞の出現は ATL の合併を考える必要がある。一般に HAM および HTLV-1 キャリアでの末梢血中の異常リンパ球の出現は 5%未満である。異常リンパ球は、末血スミアの機械判定では検出されないことが多く、鏡検による検査が必要である。異常リンパ球が 5%を超えるときには ATL の鑑別が必要になる。その他、末梢血では白血球数はときに減少することもある。髄液では軽度の蛋白の増加や、細胞数の増加がみられることがあり、核の分葉化したリンパ球がみられる例もある。また HAM では、髄液ネオプテリン値の上昇をみることが多い（参考基準値<5 pmol/ml）。髄液ネオプテリン値は脊髄での炎症の活動性を反映していると考えられており、その変動は病勢の把握および治療効果の判定に有用である。髄液ネオプテリンは外注検査可能（SRL）であるが、保険未適用である。電気生理検査では、下肢 SEP での中枢伝導障害の所見を認めることが多い。尿流動態検査による検討では、多くが上位型神経因性膀胱であり無抑制性膀胱である。時に下位型神経因性膀胱を示す。過活動膀胱と排尿筋括約筋協調不全を認めることが多い。

## 5. HAM の診断基準(本研究班による)

### a. 主要事項

下記の 1~3 を全て満たすものを HAM と診断する。

- 1・両下肢の痙性麻痺
- 2・抗 HTLV-1 抗体が血清および髄液で陽性
- 3・他の脊髄疾患を除外できる

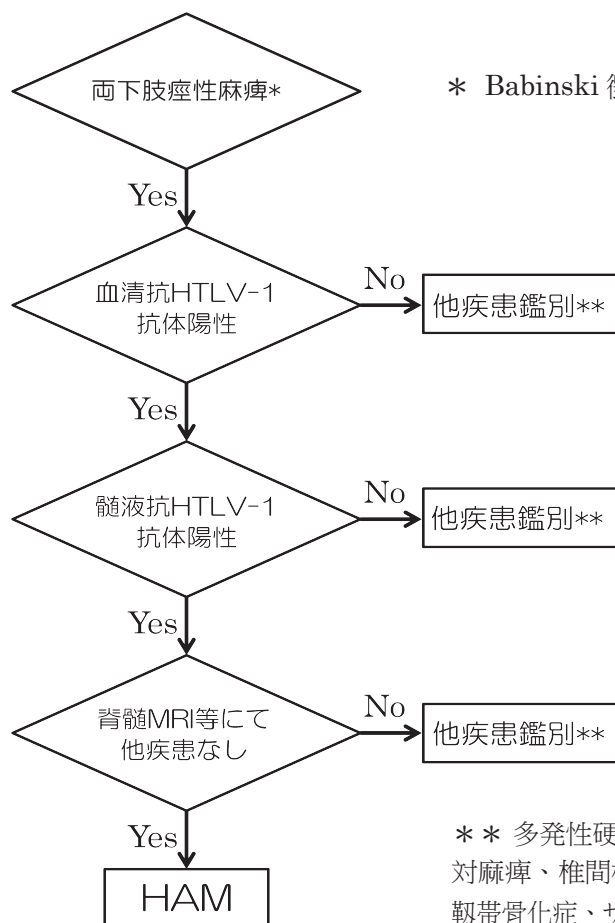
(遺伝性痙性脊髄麻痺、他の脊髄炎、圧迫性脊髄障害、脊髄腫瘍、多発性硬化症、視神経脊髄炎、亜急性連合性脊髄変性症、脊髄小脳変性症、スモンなど)

### b. 診断の参考となる事項

- ・通常、緩徐進行性の経過をとるが、数週間から数ヶ月で急速に進行する例がある。
- ・感覚障害は軽度で、しびれ感や痛みなど自覚的な症状が主体となる。
- ・膀胱直腸障害をしばしば伴い、初発症状のこともある。
- ・下半身の発汗障害、インポテンツなどの自律神経障害をしばしば伴う。
- ・神経症状・徴候は対称性で、左右差はあっても軽度にとどまる。
- ・上肢の障害は通常みられないか軽微にとどまるが、しばしば深部腱反射は亢進し、病的反射が陽性である。

## 6. HAM の診断アルゴリズム

HAM は、両下肢痙性麻痺の主症状に加え、血清および髄液中の抗 HTLV-1 抗体が陽性の場合、他の類似疾患を除外して診断される。次ページに HAM 診断のアルゴリズムを示す。



\* Babinski 徴候がほぼ必発である

\*\* 多発性硬化症、視神経脊髄炎、家族性痙性対麻痺、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、後縦靭帯骨化症、サルコイドーシス、脊髄 AVM、膠原病、その他のウイルス性脊髄炎など

## 7. ATL との鑑別

まれに HAM に ATL が合併することがあるので、定期的なスクリーニング検査が必要である。ATL の特異皮疹や局所リンパ節腫大、リンパ球の増多をきたしていないか検討する。末梢血スメアで核に切れ込みを持つ異常リンパ球の割合、血清 LDH の上昇、血清可溶性 IL-2R の著しい上昇に注意する。異常リンパ球が 5%以上、あるいは花びら様リンパ球が目立つ時、または LDH や可溶性 IL-2R が著しく高値の時は、血液内科にコンサルトする。なお、可溶性 IL-2R は HAM でも軽度上昇していることが多い。また、HTLV-1 プロウイルス DNA の感染細胞への組み込みパターンをサザンブロット法で確認することが、外注検査により可能である (HTLV-1 プロウイルス DNA クロナリティ)。HAM では通常バンドが検出されないか、ポリクローナルパターンがみられるが、ATL ではモノクローナルな組み込みパターンが認められる (7 ページ参照)。



## 第4章 HAMの経過・バイオマーカー

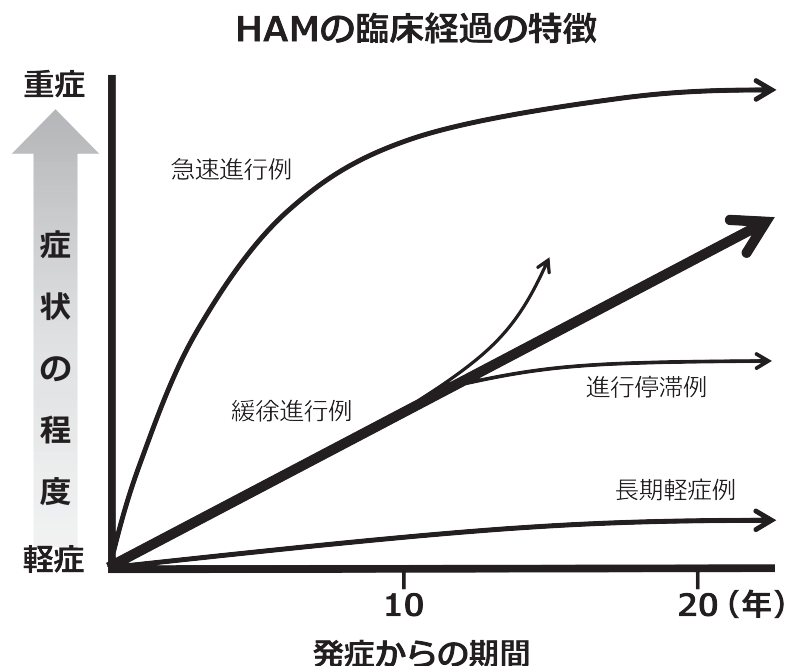
---

### 1. HAMの経過

HAMの経過は一般に緩徐進行性と考えられているが、実は“経過に個人差が大きい”という特徴があり、HAM患者を診療する上ではその点を留意することが推奨される。HAMの自然経過に関する追跡調査研究には、フランスとイギリスの研究グループからの報告がある。フランス（マルティニーク島）における無治療のHAM患者123例を長期追跡した報告によると、歩行障害発現から片手杖歩行レベルまでの平均移行期間が約6年、両手杖歩行レベルまでに約13年、歩行不能レベルまでに約21年と示されている<sup>1)</sup>。またイギリスにおけるHAM患者48例を長期追跡した報告では、歩行障害発現から片手杖歩行レベルまでの移行期間（中央値）が約11年、車椅子レベルまでに約18年と示されている<sup>2)</sup>。また重要なことに、これらの報告では発症してから急速に症状が進行する患者群の存在が示されており、発症から3年以内に片手杖歩行レベルへ進行が全体の30.1%（仏）<sup>1)</sup>、発症から2年以内に歩行不能が全体の6.3%（英）<sup>2)</sup>であった。このような急速進行例の報告は他にもあり、発症から2年以内に片手杖歩行レベルへ進行が全体の21.5%（ペルー）<sup>3)</sup>、本邦からも初診から過去2年以内に納の運動障害重症度（OMDS）で3段階以上悪化が全体の9.3%存在したと示されている<sup>4)</sup>。一方で、歩行障害が長期にわたりほとんど進行しない患者群の存在も、仏英からの報告で示されている<sup>1,2)</sup>。本邦におけるHAM患者の発症（歩行障害発現）から各運動障害レベルへの進行期間に関する報告はこれまで存在していなかったが、現在全国的なHAM患者レジストリ（HAMねっと：<http://hamtsp-net.com>）が構築され、本邦HAM患者の臨床情報が集積されている。それを用いた383例の本邦HAM患者の疫学的解析によると、歩行障害の進行速度（中央値）は、歩行障害発現から片手杖歩行まで10.4（±8.1）年、両手杖歩行まで14.3（±8.6）年、歩行不能まで18.2（±10.9）年であった。また、発症後急速に進行し2年以内に片手杖歩行レベル以上に悪化する患者（急速進行群）が全体の19.7%存在し、その集団の長期予後は有意

に悪く、高齢発症や輸血歴のある患者が多いことが示された<sup>5)</sup>。このように、本邦 HAM 患者の経過の特徴は諸外国の特徴とほぼ共通している。

以上のような特徴を整理して HAM の発症様式に基づいた経過の特徴をシエーマにして示す。



HAM 患者の約 2 割は発症後比較的急速に進行し、2 年以内に自立歩行不能となる経過を示す。また約 7 割は緩徐に発症して年単位で慢性に進行する経過を示し、このような患者群の中には、ときに経過の途中から進行度が早くなる例や、逆に経過の途中から比較的進行が停滞する例がある。さらに、患者全体の約 1 割未満と少ないが、運動障害が軽度のまま数十年以上の長期にわたり症状がそれほど進行しない例もある。このように HAM の発症様式やその後の経過は個人差が大きく、治療方針を決定する上でこれらの特徴を考慮する必要がある。

## 2. 経過と関連するバイオマーカー

上述のように HAM は発症様式やその後の経過は個人差が大きく、それら疾患活動性の違いは将来の予後に反映されると考えられることから、できるだけ早期に疾患活動性を把握し、それに応じて治療方針を決定することが求められる。しかしながら HAM の疾患活動性を症状の進行度

から把握するには数年を要することとなり、進行度を確認してから治療方針を決定することは、不可逆的な神経障害を引き起こす本疾患において問題で、進行度と相関し、疾患活動性を反映する、予後予測可能なバイオマーカーの同定が求められる。HAM のバイオマーカーに関する研究で、進行度との相関性について多数例で解析した報告は 2 つ存在する。1 つは本邦からの最近の報告で、HAM の進行度と相関するバイオマーカーを同定するために、無治療の HAM 患者検体を用いて 25 種類のバイオマーカーを後ろ向き研究で検討し、その結果、髄液 CXCL10 濃度、髄液ネオプテリン濃度が進行度と相関性が強く、感度の点においても優れていることが示されている<sup>6)</sup>。この報告では異なる 2 群の患者集団を用いて再現性も示されており、エビデンスレベルが高い。もう一つは仏からの報告で、末梢血 HTLV-1 プロウイルス量のみを HAM の長期予後との相関性について検討し、HAM 患者の長期予後と相関することが示されている<sup>7)</sup>。しかしながら、その相関性は弱いと報告されており、本邦からの報告でも同様に相関性は弱かった<sup>6)</sup>。以上より、HAM においては、髄液のネオプテリン濃度と CXCL10 濃度、ならびに末梢血 HTLV-1 プロウイルス量を把握することが、疾患活動性の評価や予後予測、治療効果判定として重要である可能性が示唆される。

## 文献

- 1) Olindo S, Cabre P, Lézin A, Merle H, Saint-Vil M, Signate A, Bonnan M, Chalon A, Magnani L, Cesaire R, and Smadja D. Natural history of HAuman T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy: A 14-year follow-up study. *Arch. Neurol.* 63, 1560-1566, 2006.
- 2) Martin F, Fedina A, Youshya S, and Taylor GP. A 15-year prospective longitudinal study of disease progression in patients with HTLV-1 associated myelopathy in the UK. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 81, 1336-1340, 2010.
- 3) Gotuzzo E, Cabrera J, Deza L, Verdonck K, Vandamme AM, Cairampoma R, Vizcarra D, Cabada M, Narvarte G, and De las Casas C. Clinical characteristics of patients in Peru with Human T cell lymphotropic virus type 1-associated tropical spastic paraparesis. *Clin. Infect. Dis.* 39, 939-944, 2004.
- 4) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, Kubota H, Arimura K, Kawabata M, and Osame M. HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J. Neurovirol.* 1, 50-61, 1995.
- 5) 厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等克服研究事業）「HAM の革新的な医薬品等の開発促進に関する研究班（研究代表者：山野嘉久）」平成 26 年度報告書. 2015.
- 6) Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, Araya N, Yagishita N, Ando H, Yamauchi J, Inoue E, Ueno T, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Izumo S, Yamano Y. CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis* 7 ( 10 ) : e2479, 2013.
- 7) Olindo S, Lézin A, Cabre P, Merle H, Saint-Vil M, et al. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *J Neurol Sci* 237: 53-59, 2005.

## 第 5 章 HAM の治療法

---

HAM の治療の最終目的は、HTLV-1 感染細胞を除去し、脊髄神経組織の破壊を抑制し、運動機能、生活動作などの QOL を維持し、さらには生命予後を改善することである。しかし未だ HTLV-1 感染細胞を除去する根治療法は開発されていない。これまでの研究から、脊髄組織の損傷は炎症に起因しており、また臨床的な進行度（疾患活動性）も脊髄の炎症レベルと関連していることが報告されているので、脊髄の炎症を抑えることが現時点での HAM の治療戦略と考えられる。

HAM では免疫調整作用を主とした治療法が選択されるが、その中では後述のようにプレドニゾン内服治療による奏功率が最も高い。特に進行期においては顕著に効果が現れるが、慢性期でも効果は期待できる。サラゾスルファピリジン、エリスロマイシン、フォスフォマイシン、ミゾリビンなどは慢性関節リウマチなどの免疫性疾患での治療効果に基づいて、マイルドな免疫調整作用を期待して治療が試みられている。いずれもオープン試験ないしパイロット試験で、その治療効果はプレドニゾンに匹敵するほどのものではない。抗ウイルス効果が期待されるインターフェロン  $\alpha$  は、HAM の治療法として唯一の二重盲検法によって効果が確認された薬剤であり、HAM に対して保険適用のある薬剤である。その他、痙性による歩行障害の改善のためにエペリゾン塩酸塩が使用され、一定の効果を上げている。一方、現在までに HTLV-1 に有効な抗ウイルス剤は開発されていない。HIV-1 の逆転写酵素阻害剤である azidothymidine と lamivudine や tenofovir を使用した治験が行われたが、ウイルス量の低下は認められなかった。

鹿児島大学での HAM401 症例の治療法と有効性を表に示す。「有効以上」が 50%以上のものは、副腎皮質ホルモン経口、副腎皮質ホルモン大量点滴、エペリゾン塩酸塩であった。ついで、リンパ球除去、プラズマフェレーシス、インターフェロン  $\alpha$  筋注が副腎皮質ホルモンに次ぐ有効性を示した。その他、アザチオプリン、エリスロマイシン、ビタミン C、サラゾスルファピリジン等が使用されてきた。

| 治療法           | 投与法                        | 投与期間                   | 施行例 | やや有効以上 | 有効以上  |
|---------------|----------------------------|------------------------|-----|--------|-------|
| 1 副腎皮質ホルモン    |                            |                        |     |        |       |
| 1) 経口投与       | 10~80mg/day                | 連日 or 隔日/1~3ヶ月         | 247 | 78.1%  | 63.0% |
| 2) 大量点滴投与     | 500~1000mg/day             | 1~3日                   | 14  | 78.6   | 50    |
|               | 50~70mg/day                | 1~5回                   | 5   | 80     | 40    |
| 2 血液浄化療法      |                            |                        |     |        |       |
| 1) リンパ球除去術    | 約 1X10 <sup>9</sup> 個/回    | 3~6回                   | 9   | 77.8   | 44.4  |
| 2) プラズマフェリシス  | 1回 1.5~2.0L                | 4~6回                   | 7   | 42.9   | 42.9  |
| 3 インターフェロン    |                            |                        |     |        |       |
| 1) 筋注         | 300万 U/day                 | 30日                    | 32  | 62.5   | 21.9  |
| 2) 吸入         | 100万 U/day                 | 30日                    | 11  | 81.8   | 27.3  |
| 4 アザチオプリン     | 50~100mg/day               | 1~3ヶ月                  | 9   | 55.6   | 22.2  |
| 5 ビタミンC       | 1500~3000mg/day            | 4日 or 5日投与後<br>2日休薬x4週 | 89  | 58.4   | 13.4  |
| 6 ペントキシフィリン   | 300mg/day                  | 2~4週                   | 5   | 60     | 20    |
| 7 エリスロマイシン    | 600mg/day                  | 1~3ヶ月                  | 25  | 48     | 16    |
| 8 サラソスルファピリジン | 1000~1500mg/day            | 1~3ヶ月                  | 24  | 50     | 12.5  |
| 9 ミゾリピン       | 100~150mg/day              | 1~3ヶ月                  | 17  | 47.1   | 11.8  |
| 10 フォスフォマイシン  | 4g 静注/day<br>その後 2g 経口/day | 2週間<br>2週間             | 14  | 78.6   | 7.1   |
| 11 TRH        | 2g 静注/day                  | 5日間                    | 16  | 56.3   | 6.3   |
| 12 グリセオール     | 400~600mg/day              | 3~5日間                  | 3   | 66.7   | 0     |
| 13 ヒト免疫グロブリン  | 2.5~5g/day                 | 1~3日間                  | 3   | 33.3   | 0     |
| 14 ダナゾール      | 200~300mg/day              | 4~6週間                  | 2   | 0      | 0     |
| 15 エベリゾン塩酸塩   | 100~150mg/day              | 4~6週間                  | 6   | 100    | 50    |
| 16 AZT+3TC    | (AZT)400 (3TC)300mg/day    | 4~12週間                 | 12  | 58.3   | 25    |

## 1. 薬物療法

### a. 副腎皮質ホルモン

HAM を対象としたステロイド治療の有効性に関する報告は古くからある<sup>1,5)</sup>。最初の報告では、4例に経口プレドニゾン 30~60 mg/day を投与し著明な効果を示し、早期の減量によって悪化したので、再び増量して漸減したと報告されている<sup>1)</sup>。また、規模の大きなものでは、HAM 131例を対象として経口プレドニゾン 1~2 mg/kg 連日または隔日投与で治療開始され、1ヶ月投与後に6ヶ月かけて減量し、81.7%に有効、特に納の運動障害重症度 (OMDS) で1段階以上改善した症例が69.5%と、高い有効率が示された<sup>3)</sup>。この報告でも、ステロイドの減量によって悪化し、再投与となった症例の存在が指摘されている。さらに、急速進行の経過を示す症例に対して、経静脈的メチルプレドニゾン (mPSL) パルス療法 (500~1000 mg/day を3日連日) が10例中6例で有効であったと報告されている<sup>3)</sup>。HAMにおいてステロイド治療は短期的な有効性のみでなく、継続投与によって機能障害の進行を抑制する効果を有することが多施設で示されている。HAMでのプレドニゾン内服では、髓



液ネオプテリン値は有意に減少し、プレドニゾン 5~20 mg/day 内服では、治療開始 5 年後に、末梢血 HTLV-1 プロウイルス量が治療前と比較し有意に減少したとの報告がある。

HAM の経過は個人差が大きく、症状が緩徐に進行する者から急速に進行する者まで様々で、長期にわたり症状がそれほど進行しない例もある(14 ページ参照)。患者の疾患活動性が高い、中等度、低い、の 3 群に分けて治療方針を決定するのが良いと考えられる。すなわち、ステロイド治療は、HAM 患者の中でも特に予後不良と思われる患者に対して、年齢や合併症などのリスクと、疾患活動性コントロールのベネフィットとのバランスに鑑みて、投与することを考慮すべきである。ステロイド薬の用法・用量に関しては、疾患活動性に応じて対応が異なるため、「3. 治療法の選択」において詳しく述べる(24 ページ参照)。

ステロイドは多彩な副作用があるため、常に治療の有効性と患者の不利益を検討しながら治療を行うべきである。投与後比較的早期におこる副作用として、糖尿病、精神病(うつ状態を含む)、高血圧、消化性潰瘍、ステロイド筋症などがある。長期投与による重要な副作用として、骨粗鬆症、無菌性骨壊死、肥満、白内障、緑内障、易感染性、動脈硬化などがある。その他、脂肪肝、満月様顔貌、多毛、不眠、紫斑、月経異常、脱毛、浮腫、低カリウム血症などの頻度が高い。また、重篤な副作用として、細菌性肺炎、B 型肝炎の再活性化、結核感染症の再燃、ニューモシスチス肺炎、真菌症なども留意する必要がある。ステロイドの急激な減量・休薬による副腎不全も重要である。

HAM は、HTLV-1 感染症であること、また ATL の発症リスクを抱えるという側面も有しており、免疫抑制作用を有する薬剤による治療がそれらに及ぼす影響について留意する必要がある。生体肝移植後に拒絶反応を抑制するレベルの量のタクロリムス等を使用していた HTLV-1 キャリアから ATL を発症した症例が報告されており、過度の免疫抑制には十分に注意する必要がある。ただし、通常ステロイド治療でウイルス量が増加することはなく、また膠原病や関節リウマチなどの内科的疾患で免疫抑制療法を受けている患者に ATL の発症が多いというエビデンスはない。すなわち HAM 患者に対して内科的疾患レベルの免疫抑制治療を

否定するエビデンスはないということも考慮し、慎重な対応が必要である。

## b. インターフェロンα（保険適用）

抗ウイルス作用と免疫調整作用の両者を期待した治療として、天然型インターフェロン α（スミフェロン®）について、患者の集積する九州地区で多施設ランダム化二重盲検法による比較用量設定試験がおこなわれた。その結果は 300 万単位/回を 1 日 1 回筋注し 4 週間連日投与した後の有効率が 40.0%であり、投与終了 4 週間後も有効率は 46.2%保持されていた。その後の効果の持続は 1~3 か月の間確認されたが、長期的投与による効果を確認したエビデンスは今のところない。また、インターフェロン α 治療で末梢血 HTLV-1 プロウイルス量が減少したとの報告がある。これらのことによりインターフェロン α はその有効性が確認され、保険適用となっている<sup>6)</sup>。

## c. その他の治療法

### ① サラゾスルファピリジン

HAM でのサラゾスルファピリジン投与では、髄液ネオプテリン値が有意に減少したとの報告がある。サラゾスルファピリジン(1~1.5 g/day)は、ステロイド治療に引き続き使用されたり、ステロイドが不適應である場合に用いられることがある。副作用としては、肝障害に注意が必要である。

### ② ビタミン C

アスコルビン酸（ビタミン C）の間欠高用量投与（1.5~3 g/day・5 日連続投与後 2 日休薬）の有効性が報告されている。重篤な副作用がほとんどみられず、比較的安全に使用できると思われる<sup>7)</sup>。

## d. 排尿障害に対する治療

症例毎に低活動膀胱、過活動膀胱、あるいは排尿筋括約筋協調不全など、多彩な神経因性膀胱の病型を呈し、かつ経過と共に病型が変化しう

るので治療にあたっては泌尿器科医と連携することが望ましい。薬剤によるコントロールが困難な症例も多く、その場合は二次的な腎機能障害発現の防止のため、自己導尿の導入となる。

## ① 蓄尿障害に対する治療

頻尿・尿失禁を呈する過活動膀胱には下記のいずれかを用いる。

(1) 抗コリン剤：禁忌は下部尿路閉塞、閉塞隅角緑内障、重症筋無力症、イレウス、重篤な心疾患などであり、副作用は口渇、便秘などである。

- ・塩酸プロピペリン（バップフォー®）（10 mg） 1～2錠分 1食後
- ・イミダフェナシン（ウリトス®、ステーブラ®）（0.1 mg）2～4錠分 2食後
- ・コハク酸ソリフェナシン（ベシケア®）（5 mg） 1～2錠分 1食後
- ・フェソテロジン（トビエース®）（4mg） 1～2錠分 1食後
- ・塩酸オキシブチニン（ポラキス®）（1 mg） 6～9錠分 3食後
- ・塩酸オキシブチニン 経皮吸収型製剤（ネオキシテープ®）（73.5 mg）1日1枚

(2) 選択的β3作動薬：禁忌は重篤な心疾患などであり、副作用は尿閉などである。生殖可能な患者への投与は避けること、および、

- ・ミラベグロン（ベタニス®）（25 mg）2錠分 1食後

## ② 排出障害に対する治療

尿道括約筋の過緊張の抑制にα1遮断薬を、低活動型の膀胱排尿筋

(1) α1遮断薬：副作用は、血圧低下、起立性低血圧、立ちくらみなどであり、起立性低血圧のある患者では注意を要する。

- ・塩酸タムスロシン（ハルナール D®）（0.2 mg）1錠分 1食後（保険適用外）



- ・ウラピジル（エブランチル®）（15 mg） 2～4 錠分 2 食後
- ・ナフトピジル（フリバス®）（25 mg） 1～3 錠分 1 食後（保険適用外）
- ・シロドシン（ユリーフ®）（4 mg） 2 錠分 2 食後（保険適用外）

（2）コリン作動薬：禁忌は、消化管又は尿路の器質的閉塞のある患者で、副作用は下痢、発汗などである。コリン作動性クリーゼを発症することがある。気管支喘息あるいは徐脈・心疾患のある患者では注意を要する。

- ・臭化ジスチグミン（ウブレチド®）（5 mg） 1 錠分 1 食後

HAM でしばしばみられる排尿筋括約筋協調不全（DSD）に関しては薬剤抵抗性のもも多く、早期の泌尿器科への受診を勧める。自己導尿が必要な場合、泌尿器科を受診することで月 1 回導尿セットが支給される（泌尿器科における自己導尿指導管理料に入っている）。

## e. 下肢の痙性と疼痛に対する治療

対症療法としては、下肢痙性に対して、エペリゾン 150～300 mg/day、バクロフェン 30 mg/day、チザニジン 6～9 mg/day、ダントロレン 75～150 mg/day などが選択される。2005 年より ITB（バクロフェン髄注療法）が日本でも承認され、下肢痙性が非常に強く、内服によるコントロールが困難な例では検討される。下肢痙性が強くリハビリテーション困難なケースでは、ボトックス 150 単位を下肢に筋注し、著明に痙性が改善したとする報告がある。痙性麻痺での保険使用が認められている薬剤である。一方、長期進行例では逆に下肢の痙性が消失し、むしろ筋トーヌスが低下する例がある。このような症例においては、抗痙縮剤を減量ないしは中止する必要がある。下肢の疼痛に対してプレガバリン（リリカ®）やデュロキセチン（サインバルタ®）投与が有効な場合がある。

## 2. リハビリテーション療法

筋力維持や廃用症候群、拘縮防止目的としては、筋力増強訓練や歩行訓練などのリハビリテーションを行う。リハビリテーションは、ほかの慢性疾患と同じように関節可動域の保持や筋力保持のため日常的に長期

的に行うことが望ましい。しかし、2005年に実施されたHAM患者の生活実態調査報告で、HAM患者の半数以上が、継続的なリハビリテーションを受けていない実態が報告されている。HAM患者に対する介護ステーションを中心とする通所・在宅リハビリテーションの積極的連携および支援体制が必要と考えられる。

HAMにおいては短期的に積極的なリハビリテーション治療を受けることで、運動機能が改善（FIMスコア、OMDS）することが報告されている。体幹筋を中心に筋力アップを計ることで、自覚的な改善と歩容さえも改善できる。内反尖足が2から3度になったら、転倒防止の意味も含め積極的にリストラップ型短下肢装具を導入し、日常生活動作の支援を行なう。

#### 短期集中リハビリテーションの進め方

##### ①障害部位の評価

- 1) 理学療法士・作業療法士による障害部位の評価
- 2) 骨格筋CTによる萎縮筋の評価

##### ②理学療法

- 1) 体幹（腹横筋、内腹斜筋、多裂筋）、骨盤周囲を中心とした筋力強化トレーニング、ストレッチや物理療法による痙性のコントロール、姿勢や歩容の指導、歩行を中心としたADL指導を行う。
- 2) 必要に応じて、杖や歩行器を導入し、使用方法の指導を行う。
- 3) ADL自立度向上へ繋がるリハビリテーション強化プログラムを、各個人毎に作成し、4～6週間の入院リハビリテーションを実施することが望ましい。1日2単位、40分。

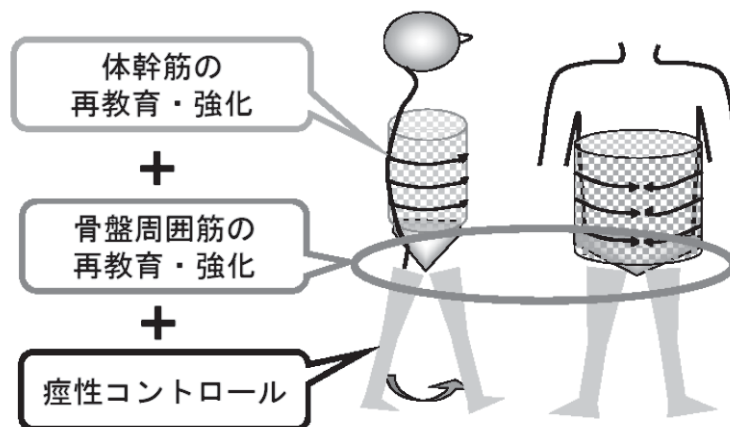
##### ③効果の判定

筋力：MMT（Manual Muscle Testing）

痙性：MAS（Modified Ashworth Scale）

HAM運動障害：納の運動障害重症度（OMDS）

ADL：FIM（Functional Independence Measure）



—インナーマッスルの再教育—  
 下肢痙性+体幹・骨盤周囲筋強化=リハ効果の向上

### 下肢装着型補助ロボット HAL の活用

下肢装着型補助ロボット HAL はサイバーダイナ社(株)により開発された装着型動作支援機器で、HAM の歩行障害を改善する可能性がある。HAL を用いた歩行練習は、40 分間、T 字杖 2 本を使用し、HAL を装着して歩行練習を行う。三次元動作解析装置を用いて、歩行中の計測空間に対する骨盤角度、および左右の股関節、膝関節における関節角度を計測し、更に歩幅、ケイデンス(1 分間あたりの平均歩数)、歩行速度を HAL の歩行練習前後で比較した報告がある。共通して左右の歩幅は増大し、歩行速度に改善を認めており、HAL は歩幅の増大に寄与することが示唆されている。HAM 患者の中でも、歩行時に杖を必要とするやや重症例が、HAL の歩行練習に適応していると考えられる。

### 3. 治療法の選択

HAM の症状の進行の具合は患者によってかなり違いがあるため、病勢に則した治療法の選択が求められる。HAM 患者は徐々に進行する脊髄症状のために、歩行困難・排尿障害を来し、その結果 ADL が低下する。しかし、車いす使用を余儀なくされるケースもあれば、杖歩行程度の障害のまま進行がほとんど止まってしまうケースもある。またその進行の具合も、発症から 1、2 年で杖歩行や車いすになる急速に進行する例から、発症からゆっくりと進行し慢性に経過する例まで様々である。若年発症者や家族内発症の HAM ではゆっくりと進行する割合が多く、発症年齢が高いほど急速に進行する割合が多くなり、50 歳以上で発症した HAM 患者では半分以上が急速に進行するとの報告がある。急速に進行する時期には積極的に治療を行うことで病勢を止め、ADL の改善とともに症状を安定させることができる。慢性に進行する例でも経過中に急速に進行することがあるので、その場合は急速進行期の治療に準じる。

#### a. 急速進行期の定義

急速進行期の判断には、疾患活動性を反映する「進行の速さ」、「髄液細胞数」、「髄液ネオプテリン値」、「脊髄 MRI」の 4 つの指標が有用である。明らかな炎症所見（髄液細胞数増多、髄液ネオプテリン上昇、または脊髄 MRI 異常所見）を伴い運動障害の進行が速い場合は急速進行期と判断する。

##### ① 運動障害の進行の早さ

急速進行期の運動障害の進行の速さは、「2 年未満に納の運動障害重症度 (OMDS) で 2 段階以上進行」とすることが多い。また、数週間から数ヶ月で急速に神経症状の悪化を認めた場合は、急速進行性であるといえる。

##### ② 髄液細胞数・髄液ネオプテリン

髄液細胞数および髄液ネオプテリンは、脊髄の炎症所見の評価に用いられる。HAM213 例での検討では、髄液細胞数は  $6.4 \pm 14.2/\mu\text{l}$ （基

準値<5/μl)と軽度上昇しており、髄液ネオプテリン値も上昇していることが多い。急速進行期のHAM患者髄液ネオプテリンは、非急速期例の約2倍の上昇が報告されており、30 pmol/ml以上(参考基準値<5 pmol/ml)のことが多い。また、近年ケモカインであるCXCL10も、病勢を反映して髄液中で上昇していること、ネオプテリンと相関することが報告された。

### ③ 脊髄 MRI

HAMでの脊髄MRI検査の定量的データの集積はないが、慢性期の長期経過例では、脊髄の萎縮が画像上散見される。これに対してHAMの急速進行期では、脊髄の腫大やT2WIでの高信号、ガドリニウムによる増強効果をみることがある。

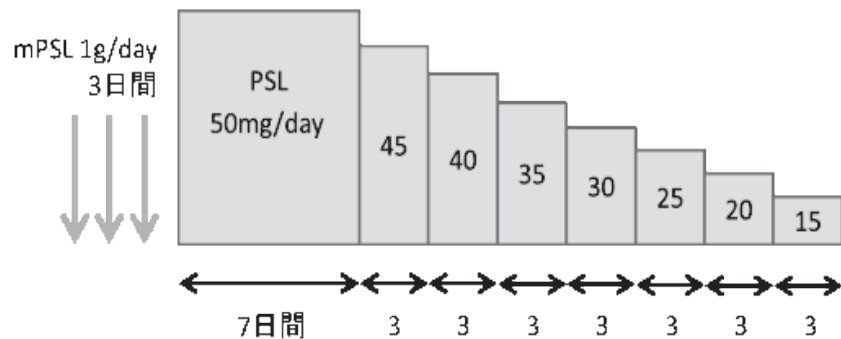
| 急速進行期の指標        | 所見                   |
|-----------------|----------------------|
| 進行の速い運動障害       | 2年未満でOMDSが2段階以上進行    |
| 髄液細胞数 髄液        | 増加(参考値10 cells/μl以上) |
| ネオプテリン          | 高値(参考値30 pmol/ml以上)  |
| 活動性を示唆する脊髄MRI所見 | 脊髄の腫大あるいはT2WIで高信号域   |

### b. 疾患活動性が高い(急速進行期)症例の治療

HAM患者のなかには、発症してから比較的早期に歩行障害が進行し、納の運動障害重症度(OMDS)が数ヶ月単位で、時には数週間単位で悪化する疾患活動性の極めて高い症例も存在する。また、比較的緩徐な経過を示していた症例が、出産や感染症などを契機に急速な進行に転ずる場合も稀にあり、日常診療では症状の変化に注意する必要がある。このような急速進行期には、髄液検査で細胞数、ネオプテリン濃度、CXCL10濃度が高く、また急速に進行する例は高齢者に多いことが知られている。急速進行期には、抗炎症作用を目的とし、ステロイドを基本として、必要に応じてインターフェロンα、サラゾスルファピリジンで治療を行う。

適宜、対症療法およびリハビリテーションを合わせて行う。

1 ステロイド(mPSLパルス・PSL内服) (体重50kgの場合)



2 IFN-α(300万単位/day・4週間)

- ・糖尿病、感染症、緑内障等の合併症によりステロイド治療が困難な場合
- ・PSL内服減量により症状が増悪した場合

① 経静脈的メチルプレドニゾロンパルス療法

急速進行する症例に対しては、経静脈的メチルプレドニゾロン・パルス療法(500~1000 mg/dayを3日連日)の有効性が報告されている<sup>3)</sup>。その後は下記の維持療法を行う。

② 経口ステロイド維持療法

パルス療法後の維持療法は、経口プレドニゾロン 0.5 mg/kg/dayで開始する。疾患活動性が極めて高く、非高齢者の場合は、プレドニゾロン 1.0 mg/kg/dayを考慮する。初期投与量を2~4週間維持し、目的とする効果が得られたら、数日毎に0.1 mg/kg/dayずつ15 mg/dayまで減量し、その後はゆっくりと漸減する。減量の途中で症状が悪化する場合は、再度増量し、あらためて漸減する。治療経過が良いケースは、5 mg/dayの維持量まで比較的すみやかに減量できることもあるが、急速進行例では、5~10 mg/dayの維持量を必要とする場合もある。プレドニゾロン換算で11mg/day以上の長期投与は、副作用の面から好ましくないため、維持量は10 mg/day以下をめぐり、日常生活を維持するのに必要最低限の量を投与する。急速進行する症例では、プレドニゾロンの投与を中止すると症状が悪化するケースが多く、低用量の継続投与を必要とすることが多い。



### c. 疾患活動性が中等度の症例の治療

疾患活動性が中等度の症例とは、急速進行性ではないが緩徐に進行している症例をさす。疾患活動性が中等度の症例には、通常少量のプレドニゾロンを投与することが多い。インターフェロン  $\alpha$  の間歇投与（300万 U 筋注/週 2 回）やサラゾスルファピリジンを用いることもある。適宜、対症療法・リハビリテーションを加える。

HAM 患者の約 7 割は、症状が緩徐に進行する経過を示す。このような症例は、一般的に納の運動障害重症度（OMDS）のスコアが 1 段階悪化するのに数年を要するので、症状の進行具合を把握するのが容易ではない。歩行のスピードや持続的に歩行できる距離に変化がないか、問診で確認することは有用であるが、疾患活動性を評価する上で髄液検査の有用性は高い。髄液検査では、細胞数は正常から軽度増加を示し、ネオプテリン濃度の上昇（参考値 10 pmol/ml 以上）、CXCL10 濃度は中等度増加を示す。ステロイド治療を実施する前に髄液検査を実施し、ステロイド治療を検討すべき炎症の存在について確認することが望まれる。なお、有効性よりもステロイド治療による副作用が上回る場合は、投与しない。

### 経口ステロイド療法

通常、経口プレドニゾロン 3~10 mg/day の継続投与で治療効果を示すことが多いが、緩徐進行例においても疾患活動性の個人差は幅広く、投与量は慎重に決定する。

- ① 比較的軽症（納の運動障害重症度が 4 以下）で罹病期間が比較的短い症例は、経口プレドニゾロン 3~5 mg/day の継続投与で高い有効性を示すことが多い。
- ② 障害レベルが中等症（納の運動障害重症度が 5~8）で罹病期間が比較的長い症例は、経口プレドニゾロン 5 mg/day 以下の継続投与で有効性を示す場合もあれば、経口プレドニゾロン 5~10 mg/day の継続投与を必要とする場合もある。
- ③ 障害レベルが重度（納の運動障害重症度が 9 以上）で罹病期間が長い症例は、状態により治療目標が異なってくる。例えば、車椅子からトイレやベッドへの移乗が自力で可能な場合は、その機能維持が必要で、経口プレドニゾロン 5 mg/day 以下の継続投与が有効なことがある。ただし、重症者は感染症や

骨粗鬆症などのリスクがより高いので、その適応についてはより慎重に判断することが望まれる。

#### d. 疾患活動性が低い症例の治療

疾患活動性が低い症例とは、発症してから長期にわたり、症状がほとんど進行しないケースや、ある程度の障害レベルに到達していても、罹病期間の長い場合には、数年間症状がほとんど進行しないケースをさす。このような症例では、髄液検査でも細胞数、CXCL10 濃度が低い、あるいは正常範囲のことが多い。髄液ネオプテリン濃度は、疾患活動性が中等度の症例より低いことが多い（参考値 10 pmol/ml 未満）。このように疾患活動性が低い症例に対しては、ステロイド治療の適応は乏しいと考えられる。また、他の免疫調整薬の適応についても一定の見解は得られていない。一般的には、痙縮が強い症例への抗痙縮剤の投与や排尿障害の治療、およびリハビリテーションの継続が行われることが多い。

## 4. 治療効果の判定

治療効果の判定は、HAM の疾患活動性を反映する「臨床症状」、「髄液細胞数」、「髄液ネオプテリン値」、「脊髄 MRI 所見」の指標を用い、総合的に行う。HAM 患者における抗 HTLV-1 抗体価は、キャリアなどに比して有意に高いことが知られているが、抗 HTLV-1 抗体価の高さが病勢を表してはいない。よって治療の評価には使用しない。また、末梢血 HTLV-1 プロウイルス量に関しては、ステロイド治療や、インターフェロン  $\alpha$  治療でウイルス量の低下が認められたとする報告がみられるが、プロウイルス量はほとんど変化せずに症状改善を認めることもある。

#### a. 臨床症状の改善

HAM の機能障害に対する治療効果を判定するためには、運動障害、感覚障害、排尿障害を評価する。運動障害の評価は、下肢筋力、痙性の程度、10m 歩行時間、納の運動障害重症度（OMDS）などが用いられる。感覚障害の評価は、しびれや痛みを伴う症例に関しては、その程度を問診することによって治療効果を評価しやすい。また排尿障害の評価は、泌尿器科との連携が理想であるが、夜間頻尿、残尿感、尿勢、尿漏れ等



の程度を評価する。また、患者自身による治療効果の評価は極めて重要である。治療が日常の生活動作レベルやQOLの改善につながっているか、副作用によって悩んでいないか等を全般的に判断することが求められる。Visual Analog Scale (VAS) を利用して全般的な改善度を把握すると、定量的に評価することが可能である。

#### b. 髄液検査による炎症所見の改善

治療有効性のモニタリングとして、髄液の細胞数、ネオプテリン、CXCL10 濃度の低下は有用である。

#### c. 脊髄 MRI 所見の改善

急速進行期に脊髄 MRI にて脊髄腫大や T2WI で高信号、あるいは造影 MRI で造影効果を認める症例がいるが、このような例では治療後の MRI 検査が有用である。メチルプレドニゾン大量静注や経口ステロイド投与後、これらの異常所見が改善することが多い。

### 5. HAMの臨床治験状況

#### a. 抗CCR4抗体療法

HAM は、HTLV-1 感染 CD4 陽性細胞が脊髄に浸潤して炎症を起こすことで発症する。従って、HTLV-1 感染細胞を減らすあるいは根絶することで HAM の進行を阻止することが可能となると考えられる。ケモカイン受容体の一つである CCR4 (C-C chemokine receptor type 4) は、生体内の多くの HTLV-1 感染細胞の表面に発現している。ヒト化抗ヒト CCR4 抗体(モガムリズマブ)は協和発酵キリン(株)で開発され、CCR4 陽性感染細胞に結合し抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性によって感染細胞を破壊する作用を示す。ATL においても白血病細胞が主に CCR4 陽性であることから、その治療に一定の効果を挙げており、ATL の治療薬として保険承認されている薬剤である。現在、聖マリアンナ医科大学で医師主導治験として HAM に対する臨床治験が行われており、フェーズ 2a まで進んでいる。

## b. プロスルチアミン療法

プロスルチアミンはビタミン B1 とアリシンによって合成されたアリチアミン誘導体の一つであり、アリナミンとして知られている薬剤である。試験管内で HTLV-1 感染細胞にプロスルチアミンを添加することで、感染細胞の細胞死が認められた。長崎大学で HAM24 例に臨床研究が行われ、痙性の軽減、歩行障害および排尿障害の改善、および軽度ながら末梢血リンパ球中の HTLV-1 プロウイルス量の減少が報告されている。

## c. HAL 医療用下肢タイプ

HAM では痙性歩行が主であり、経過が長い症例では廃用性の変化も加わり、歩行障害は次第に進行していくことが多い。HAL 医療用下肢タイプ HAL-HN01 (サイバーダイン社) は、脊髄性筋萎縮症などに保険適応となり、歩行障害の治療に用いられている。国立病院機構新潟病院の研究グループは、この HAL 医療用下肢タイプを用い、HAM の歩行障害の改善を目指して、新たな治療実用化のための医師主導治験を行っている。

## 文献

- 1) Osame M, Matsumoto M, Usuku K, et al. Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to HTLV-1 and adult T-cell leukemia like cells. *Ann Neurol.* 21:117-122, 1987
- 2) Osame M, Igata A, Matsumoto M, et al. HTLV-1-associated myelopathy (HAM) Treatment trials, Retrospective survey and clinical and laboratory findings. *Hematol Rev.* 3: 271-284, 1990
- 3) Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, et al. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol.* 2(5): 345-355, 1996
- 4) Duncan J, Rudge P. Methylprednisolone therapy in tropical spastic paraparesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 53: 173-174, 1990.
- 5) Croda M, de Oliveria A, Vergara M, et al. Corticosteroid therapy in TSP/HAM patients: the results from a 10 years open cohort. *J Neurol Sci.* 269: 133-137, 2008
- 6) Izumo S, Goto I, Itoyama Y, Okajima T, Watanabe S, Kuroda Y, Araki S, Mori M, Nagataki S, Matsukura S, Akamine T, Nakagawa M, Yamamoto I, Osame M. Interferon-alpha is effective in HTLV-1-associated myelopathy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology.* 46(4):1016-21, 1996
- 7) Kataoka A, Imai H, Inayoshi S, Tsuda T. Intermittent high-dose vitamin C therapy in patients with HTLV-1 associated myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 56(11):1213-6, 1993

## 付録 1 : HAM 患者のサポート Q&A

---

Q1. 母が HAM と診断されました。自分も含め家族に感染がないかどこで検査できますか？

A: HTLV-1 感染の有無は、採血で血清抗 HTLV-1 抗体の有無を検査します。外注検査で可能なので、基本的にはどこの医療機関でも検査できます。検査したい項目「血清抗 HTLV-1 抗体検査」をはつきりと申し出たほうがスムーズに検査を受けられるでしょう。16 歳以上なら保健所で無料検査可能な場合があります。妊婦の方は現在、妊婦検診の検査項目に入っています。献血で、抗 HTLV-1 抗体検査結果通知にチェックをすると、陽性者のみ報告がきます。乳幼児の場合は小児科で検査してもらってください。3 歳未満では、母親からの移行抗体による陽性や、あとで陽転化する可能性があり、判断が難しい例があります。

Q2. HAM は、治療費を含め補助をうけられる制度がありますか？

A: HAM は、公費負担の特定疾患に指定されているので、対象者は難病指定医の診断のもと申請できます。それ以外の補助を受ける場合、身体障害者手帳（肢体不自由用）、障害年金、介護保険制度があるので、都道府県の難病相談支援センターにお問い合わせ下さい。

Q3. HAM の特定疾患対象者はどういうひとですか？

A: 運動機能障害が片手によるつたい歩きより重症の方か、日常生活の重症度バーサルインデックス（B.I）が 85 点以下（制限がある人）の方になります。

Q4. 生活保護、身体障害者手帳を持っている人は特定疾患申請できますか？

A: 生活保護で対象者は生活保護課から通知書が来ますので、原則申請が必要となります。身体障害者手帳を持っている方も公費負担分、最初の支出額が減少するので、特定疾患申請されるといいと思います。

Q5. 自宅に手すりをつけるなど部屋の改装をしたいのですが、補助をうけられますか？

A: 自費で全部まかなえない場合、介護保険や身体障害者手帳（1、2級）を利用して、負担軽減が可能です。但し、補助金には限度額があるので、見積もりのとき相談してください。介護保険では、住宅改修支給が20万円上限で9割補助です。不明な場合は、相談支援センター、病院内ソーシャルワーカー、地域包括支援センター、各都道府県の難病相談センターに問い合わせしてください。身体障害者手帳を利用する場合、許可がおりるのに時間がかかります。

Q6. 介護保険の申請はどうするのですか？

A: ご本人か家族が市区町村の窓口で、現在、かかりつけの主治医を指定して、申請してください。主治医宛てに市区町村から主治医意見書が送られて、記載後、市区町村に送られます。その後、調査員が自宅か、入院中であれば、病院のほうに調査に来て、コンピューター入力で審査されます。この際、必ず、家族か、患者さんをよく知る人がそばについていることが必要です。審査結果が出たら、定期的な更新がありますので、必ず、かかりつけ医を受診して下さい。病院入院中は、ソーシャルワーカーが申請手続きの代行をする場合もあります。なお、状態が悪化した場合は、介護保険の区分変更申請がいつでもできます。

Q7. 車椅子や補装具の補助、タクシー代などの控除やサービスをうけるにはどうしたらいいですか？

A: 都道府県の窓口で身体障害者手帳（肢体不自由）の申請をします。身体障害者診断書・意見書（肢体不自由用）は、身体障害福祉法15条の指定医資格のある医師に記載してもらうことができます。基本的に、症状（障害）が固定してから6ヶ月以上経過していることが申請の条件です。地域によっては、交付後も再認定の義務のある地域があり、都道府県のホームページで確認して下さい。実際、役に立つサービス、控除がうけられるのは、身体障害者手帳の2級以上です。

Q8. 年金を払っていて、経済的補助を受けたい場合はどうしたらいいですか？

A: 障害年金診断書の申請が可能です。但し、年金加入者のみが受け取れます。病気が発症して1年6ヶ月後から申請可能です。診断書代は3,150円から7,350円までと病院施設で異なりますので、病院の受付でお問い合わせ下さい。身体障害者手帳の等級とは異なります。

Q9. 在宅療養していますが、訪問リハビリテーションや訪問入浴、ホームヘルパーを頼む場合はどうしたらいいですか？

A: 介護保険を申請したうえで、かかりつけ病院のソーシャルワーカーに相談するか、ケアマネージャーのいる相談支援センターや地域包括支援センターに相談してください。

Q10. ひとり暮らしですが、食事の配達とか頼めますか？

A: 現住所のある地域包括支援センターに各自で連絡すると、調査のうえ、訪問給食サービスが受けられます。地域センターの連絡先がわからない場合、自治体の長寿福祉課などの担当部署にお問い合わせください。

Q11. 自己導尿していますが、泌尿器科以外でも導尿セットは手に入りますか？

A: 通常、泌尿器科以外でも手に入りますが、常時、準備されていないので注文になります。泌尿器科でもらったほうが、在宅自己導尿指導管理料でとるので割安です。夜間のみ装着するナイトバルーンや使い捨て導尿セットなど種々のタイプのセットがあるので、泌尿器科で入手したほうがよいかもしれません。

Q12. 下肢のつっぱりが強いので、鍼灸・マッサージをうけたいのですが、保険でできないでしょうか？

A: 通常は健康保険適応外です。但し、医療施設の診断書を持参すれば、医療券が発行され保険内で可能です。マッサージと鍼灸は同時にできません。訪問鍼灸・マッサージも同様です。

かかる費用は、例をあげると下記の通りです。

(マッサージ・四肢・躯幹 5 部位)

マッサージ 1 部位につき 260 円、往診診療 (2Km 以内) 1,860 円

$260 \text{ 円} \times 5 \text{ 部位} + 1,860 \text{ 円} = 3,160 \text{ 円}$

(3 割負担で 948 円、1 割負担 316 円)

Q13. 身体障害者手帳を持っていますが、障害年金診断書の申請ができますか？

A: 申請できます。

Q14. 通所リハビリテーションをしています。物理療法も同時に受けられますか？

A: 両方受けられます。但し、2 箇所では理学療法士が行なうリハビリテーションはできません。

Q15. 在宅でリハビリテーションをしたいのですが、いい方法がありますか？

A: HAM の場合、毎日リハビリテーションが必要で、排尿・排便のために腹筋・骨盤筋筋力増強、体幹維持のためにインナーマッスル増強、両下肢変形を防ぐための起立台訓練、下肢筋のストレッチ・リラクゼーション・筋力増強が必要です。通所困難であれば、訪問リハビリを派遣可能な施設にご相談ください。在宅でのリハビリテーションの方法をビデオにしている施設もあります（鹿児島市の大勝病院、京都府立医科大学神経内科）。

Q16. 車椅子を購入する場合、どうすればいいですか？

A: 身体障害者手帳でつくる場合と自費で作る場合で、かかる時間が異なります。福祉装具をそろえているところには既製品がありますが、介助用になります。できれば、車椅子を体型に応じて計測してもらい、オーダーメイドで技士さんに作製してもらったほうが日常生活には便利になります。電動車椅子も折りたたみ式や、キャタピラ式などがあります。

Q17. レスパイト入院の説明がありました。ショートステイと何が違いますか？

A: レスパイトとは、介護から離れられずにいる家族を一時的に、一定の期間、障害児（者）の介護から開放することによって、日頃の心身の疲れを回復するための援助と定義されています。実際は、緊急のショートステイができない場合、病院に一時入院するものです。ショートステイのように期間限定はありません。多くは、介護者が用事で長期に家を空けたり、介護者が入院したり、介護疲れがあったりした場合になります。日頃、緊急で入院可能な施設を見つけておく事が大事です。東京都ではレスパイト入院を患者・家族からの登録制として、レスパイト入院用のベッドを確保して東京都福祉保険局が予約を管理しています。都道府県によって制度が異なりますので、県のホームページをご覧ください。



Q18. よく腎盂腎炎をおこして泌尿器科を受診しますが、泌尿器科以外のところで治療してもいいですか？

A: HAM の場合、お酒を飲みすぎた後や、水分摂取不良、突然尿が出なくなったりするとき尿路感染症を起こしやすいようです。抗生剤などによる治療がすぐにできるように、泌尿器科のかかりつけ医を決めておくとういでしょう。

Q19. HAM を専門にみしてくれる施設を教えてください。

A: 日本から HTLV ウイルスをなくす会から発行された「教えて！HTLV-1 のこと」に主な施設が掲載されています。また、「HTLV-1 情報サービス」というウェブサイト(<http://www.htlv1joho.org/>)でも、診療施設を検索することができます。HAM の項目をご覧ください。

Q20. HAM 患者が利用可能な公的社会資源には、どのようなものがありますか？

A: 便利なサービスの確保や補助費について簡単に紹介します。

1. 身体障害者手帳（肢体不自由）  
2 級以上で各種サービスの控除があります（通院用の車のガソリン代、タクシー代、車椅子や補装具の補助、自宅改修補助など）。原則、症状が固定されてから 6 ヶ月以降に申請が可能となります。
2. 障害年金  
経済的補助として年金加入者が受け取れるものですが、身体障害者手帳の等級とは異なります。発症 1 年 6 ヶ月後、就労が困難な場合に申請可能です。
3. 介護保険  
通常 65 歳以上で受けられるサービスです。

サービスの内容は、デイサービス（通所介護）、デイケア（通所リハビリテーション）、居宅療養管理指導、ホームヘルプ、訪問入浴、訪問リハビリテーション、訪問介護、住宅改修費支給（20 万円上限で購入費の 9 割補助）、福祉用具レンタル、特定福祉用具販売（腰掛便座、入浴補助用具、特殊尿器、簡易浴槽、移動用リフトのつり具：10 万円上限で購入費の 9 割支給）、ショートステイ、特定施設

入居者生活介護（有料老人ホーム等に入居している高齢者に対する介護）などがあります。

4. 介護者が不自由、独り暮らしで食事サービスが必要な場合  
現住所のある地域包括支援センターへ各自が連絡し、訪問給食手続きをしてください。

Q21. HAM 患者で手術時の注意がありますか？

眼科・皮膚科・口腔外科の手術時は特にありません。整形外科疾患（大腿骨骨折、脊柱・膝関節）の手術後、一時的に痙性が増悪することがあるので、注意が必要です。



## 付録 2 : HAM 関連情報サイト

---

### 関連学会および関連情報サイト

- 厚生労働省「HTLV-1 について」：  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou29/index.html>
- 難病情報センター：<http://www.nanbyou.or.jp/entry/212>
- 日本 HTLV-1 学会：<http://htlv.umin.jp/>
- HTLV-1 情報サービス：[http://www.htlv1joho.org/general/general\\_atl.html](http://www.htlv1joho.org/general/general_atl.html)
- HTLV-1 感染者コホート共同研究班（JSPFAD）：<http://www.htlv1.org/> 国
- 立感染症研究所 HTLV-1：<http://www0.nih.go.jp/niid/HTLV-1/>
- HAM ねっと（HAM 患者登録サイト）：<http://hamtsp-net.com/> キャリ
- ねっと（HTLV-1 キャリア登録サイト）：<https://htlv1carrier.org/>

### 患者会等関連サイト

- NPO 法人スマイルリボン（日本から HTLV ウイルスをなくす会、全国 HAM 患者友の会「アトムのかい」）：<http://smile-ribbon.org/>

発行者：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班

発行日：2016.3.1



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 関連眼疾患の調査

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感染によって起きる眼疾患であるHTLV-1ぶどう膜炎に関するアンケート調査を施行、解析し、全国の診療の現状を明らかにした。眼科医師が診療に必要と考えている情報をアンケートの回答から集積・解析し、それを反映したHTLV-1ぶどう膜炎の診療の手引きを作成した。

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、感染者の一部に難治性のHTLV-1ぶどう膜炎や成人T細胞白血病関連眼病変がみられ、視覚障害が起こる。現在までにHTLV-1関連眼疾患に関する知見は十分に眼科医師に浸透しているとは言えず、また、HTLV-1眼関連疾患の診療の際に眼科医師がどのような情報を必要としているか明らかではない。本研究は、全国の眼科医がHTLV-1眼関連疾患の診療時に必要としている事項を集取、解析し、それに基づいた診療の手引きを作成することを目的とする。

B．研究方法

1) 全国のすべての大学病院と日本眼炎症学会に所属している施設に現在のHTLV-1関連眼疾患診療状況についてアンケート調査を行い、現在のHTLV-1関連疾患における診療状況と、眼科医師が必要とする情報について解析し、それを反映したHTLV-1ぶどう膜炎の診療の手引きを作成する。

（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

HTLV-1 感染による眼疾患について情報提供が必要か、という問いに対し 72%の施設で必要であるとの回答が得られ、また、特に必要な情報として寄せられたものとして、1.最新の疫学調査 2.感染

経路 3.治療法と予後 3.免疫抑制剤や生物学的製剤のリスク 4.説明（インフォームドコンセント）のポイント 5.パンフレットの要望、などが挙げられた。

また、これら眼科医が必要とする情報を網羅させる形で、HTLV-1 関連ぶどう膜炎の診療の手引きを作成した。

D．考察

HTLV-1関連眼疾患は全国各地で診療経験があることが明らかになり、またHTLV-1関連眼疾患に関する情報が不足しているため診療に苦慮している状況であり、HTLV-1関連ぶどう膜炎の診療の手引は眼科医師の一助になると考えられた。

E．結論

HTLV-1関連眼疾患は全国各地でみられ、眼科医にとって注意すべき眼疾患であるにも関わらず、現在まで診療に関する情報の浸透が不足していた。本研究では、アンケート調査の解析結果をHTLV-1関連ぶどう膜炎の診療の手引きに反映したことで、眼科医にとって有益な診療情報を提供できると考える。

G．研究発表

1. 論文発表

Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. Intraocular Inflammation.pp1197-1202.Springer. 2016.

Kamoi K, Nagata Y, Mochizuki M, Kobayashi D, Ohno N, Uchimarui K, Tojo A, Ohno-Matsui K. Formation of Segmental Rounded Nodules During Infiltration of Adult T-Cell Leukemia Cells Into the Ocular Mucous Membrane.Corena. 35:137-139.2016.

宮永 将, 高瀬 博, 川口 龍史, 鴨居 功樹, 清水 健

太郎, 横田 眞子, 杉田 直, 望月 學. 日本眼科学会雑誌. 119:678-685.2015.

尾碇 憲子, 川口 龍史, 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包括的感染症 PCR の有用性. 臨床眼科. 69: 1323-1327. 2015.

## 2. 学会発表

高橋 洋如, 高瀬 博, 新井 文子, 寺田 裕紀子, 鴨居 功樹, 望月 學, 大野 京子. 両眼性肉芽腫性ぶどう膜炎像を呈した EB ウイルス陽性 T リンパ増殖症の 2 例. 第 65 回日本臨床眼科学会 2015.10.23

今井 彩乃, 高瀬 博, 松田 剛, 今留 謙一, 鴨居 功樹, 望月 學, 大野 京子, 新井 文子. 脳病変より節外性 NK/T 細胞リンパ腫と確定診断された EB ウイルス陽性ぶどう膜炎の 1 例. 第 49 回日本眼炎症学会 2015.07.11

Koju Kamoi, Zhaorong Guo, Shintaro Horie, Kyoko Ohno-Matsui. The role of HTLV-1 infected RPE cells in the pathogenesis of HTLV-1 uveitis. ARVO Annual Meeting 2015.05.05 Denver  
Shintaro Horie, Koju Kamoi, Zhaorong Guo, Kyoko Ohno-Matsui. Character of PMA-Stimulated THP-1 Cells under Ocular Diabetic Condition. ARVO Annual Meeting 2015.05.05 Denver

鴨居 功樹, 郭 墨蓉, 堀江 真太郎, 大野京子. HTLV-1 ぶどう膜炎の発症における網膜色素上皮細胞への HTLV-1 感染の関与. 第 119 回日本眼科学会総会 2015.04.17 札幌

井出 光広, 鴨居 功樹, 望月 學, 大野 京子. 東京における HTLV-1 ぶどう膜炎の臨床的特徴. 第 119 回日本眼科学会総会 2015.04.16 東京

## 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 関連ぶどう膜炎の全身的予後

研究分担者 中尾久美子 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系

研究要旨

HTLV-1 関連ぶどう膜炎(HAU)を発症した HTLV-1 キャリア 200 例の全身的予後について検討した。2 例が ATL を発症し、うち 1 例は HAU 発症時の内科検査でくすぶり型 ATL と診断され、もう 1 例は HAU 発症 4 年後に ATL を発症した。HAM を発症した症例が 25 例あり、うち 13 例は HAM が先行し、10 例は HAU が先行していた。47 例が甲状腺機能亢進症を発症しており、甲状腺機能亢進症が先行してチアマゾール内服治療開始数週間～9 年(中央値 11 ヶ月)後に HAU を発症していた。HAM と甲状腺機能亢進症の併発が 2 例あった。HAU を発症した HTLV-1 キャリアは HAM の発症頻度が一般キャリアより高い可能性がある。HAU による眼科受診をきっかけに HAM や ATL が判明する症例があり、眼科医は全身症状にも留意する必要がある。

A．研究目的

HTLV-1 関連ぶどう膜炎(HAU)患者は HTLV-1 キャリアであり、成人 T 細胞白血病(ATL) や HTLV-1 関連脊髄症(HAM)を発症する可能性がある。ATL の年間発症率は 40 歳以上の HTLV-1 キャリアでおよそ 1,000 人に 1 人、HAM の年間発症率はキャリア約 3 万人に 1 人と報告されている。しかし、HAU を発症した HTLV-1 キャリアにおいても同じ発症率かどうかはまだわかっていない。また、HAU では甲状腺機能亢進症の合併が多いことも注目されている。そこで、HAU を発症した HTLV-1 キャリアの全身的予後について調査・検討した。

B．研究方法

対象としたのは 1985 年から 2014 年に鹿児島大学病院眼科を受診した HAU と診断された血清抗 HTLV-1 抗体陽性の原因不明ぶどう膜炎患者 200 例である。診療録をも

とに 2015 年 1 月～2 月の時点での全身疾患の有無を調査した。調査期間に当院に通院していない症例については、現在の状態について郵送によるアンケートを行って全身疾患発症の有無を確認した。

（倫理面への配慮）

本件研究は「人体から採取された試料を用いない研究」であり、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) [2]イ」の「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

HAU200例の内訳は、男性65例、女性135例で、HAU発症時年齢は平均49歳であった。アンケートは188例に郵送し、92例から回答が回収された。アンケートが回収できなかった症例についてはカルテで確認できる最終診察日までに確認された全身疾患を調査した。HAU発症から最終観察までの期間は4ヶ月～41年(中央値15年)で、人年法による観察年数は1606人年であった。

HAU200例にみられた全身疾患は、2例にATL、25例にHAM、50例に甲状腺疾患の合併がみられ、その他、表1に示すような全身疾患の合併がみられた。

表1. HAU200例にみられた全身疾患

| HAUにみられた全身疾患 | 症例数 |
|--------------|-----|
| ATL          | 2例  |
| HAM          | 25例 |
| 甲状腺疾患        | 50例 |
| 慢性腎不全        | 7例  |
| 高血圧          | 7例  |
| がん           | 4例  |
| 皮膚疾患         | 4例  |
| 脳梗塞          | 3例  |
| パーキンソン病      | 2例  |
| 関節リウマチ       | 2例  |
| 糖尿病          | 2例  |
| 狭心症          | 1例  |

#### 1) ATL

ATLを発症した症例は、1例は64歳の女性で、61歳時にHAUを発症し、その時点で内科に紹介してATLくすぶり型と診断された。現在まで3年経過観察中で、くすぶり型の状態が続いている。もう1例は

68歳の男性で、家族歴があり父親がATLで死亡している。63歳時にHAUを発症し、眼科から内科に紹介してその時点ではキャリアと診断された。その後、内科で経過観察していたが、67歳時にATLを発症した。現在発症して1年半で、化学療法により小康状態である。

#### 2) HAM

HAMを発症した25例は、男性6例、女性19例であった。HAM発症年齢は11～76歳(平均40.3歳)で、HAU発症年齢は14歳～62歳(平均43歳)であった(表2)。HAMを先に発症した症例が13例、HAUを先に発症した症例が10例、ほぼ同時期に発症した症例が2例であった。HAM発症年齢はHAM先行群(平均34.8歳)がHAU先行群(平均48.4歳)に比べて有意に低かったが、HAU発症年齢はHAM先行群(平均46.8歳)とHAU先行群(平均39.6歳)で有意差はみられなかった。HAMとHAUの発症間隔は半年～26年で、HAM先行群(中央値11年)とHAU先行群(中央値6年)とで発症間隔に有意差はみられなかった。眼科で歩行異常に気づいて神経内科へ紹介してHAMが診断できた症例が3例あった。1例の経過を紹介すると、36歳時にぶどう膜炎を発症し、5年後の42歳時、眼科定期検査時に引きずるような歩行をしているのに気づいて神経内科に紹介した。神経内科で精査した結果、両下肢錐体路徴候、痙性歩行障害、感覚障害、排尿障害がみられ、髄液中抗HTLV-1抗体が陽性でHAMと診断された。あらためて詳しく聞くと、40歳ごろから足底のだるさや、歩きにくさを自覚していたが、病気だとは思わず放置していた。



### 3) 甲状腺疾患

甲状腺疾患の合併が 50 例にみられ、男性 3 例、女性 47 例と女性が多く、甲状腺機能亢進症が 47 例、慢性甲状腺炎が 3 例であった。甲状腺疾患の発症年齢は 17~71 歳(平均 48.2 歳)、HAU の発症年齢は 19~71 歳(平均 51.2 歳)で、HAM 合併例に比べて HAU 発症年齢は有意に高かった(表 2)。発症時期が確認できた甲状腺機能亢進症 37 例はすべて甲状腺疾患が先に発症しており、甲状腺機能亢進症に対してチアマゾール内服治療を開始して数週間~9 年(中央 11 ヶ月)後に HAU を発症していた。中にはチアマゾール治療を中断して再開するたびに、数週間後に HAU を再発した症例もあった。

甲状腺疾患を合併した 50 例のうち、2 例は HAM も合併していた。2 例とも HAM が先行し、甲状腺機能亢進症発症の治療開始後まもなく HAU を発症していた。

表 2. ATL, HAM, 甲状腺疾患合併症例の HAU および全身疾患の発症年齢・発症時期

|             | 例数 | 男:女  | HAU          | 全身疾患         | HAU    |                        |
|-------------|----|------|--------------|--------------|--------|------------------------|
|             |    |      | 発症年齢<br>(平均) | 発症年齢<br>(平均) | 先<br>発 | 後<br>発<br>同<br>時<br>不明 |
| ATL<br>合併   | 2  | 1:1  | 62.0         | 64.0         | 1      | 1                      |
| HAM<br>合併   | 25 | 6:19 | 43.0         | 40.3         | 10     | 13                     |
| 甲状腺疾患<br>合併 | 50 | 3:47 | 51.2         | 48.2         | 37     | 13                     |

### D. 考察

ATL の年間発症率はキャリア 1000 人に 1 人と報告されているが、HAU 症例の ATL 発症率は 1606 人年に 2 人であり、一般のキャリアとほぼ同じ発症率であった。

HAM の年間発症率はキャリア 3 万人に 1 人であるが、HAU 症例の HAM 発症率は、観察開始時にすでに HAM を発症していた

症例を除外して 1380 人年に 4 人であり、HAU における HAM 発症率は一般のキャリアより非常に高かった。HAU と HAM の合併が多い理由については、遺伝的背景が関与している可能性が考えられる。ATL を発症しやすい HLA ハプロタイプは HTLV-1 低免疫応答性であり、一方 HAM を発症しやすい HLA ハプロタイプは HTLV-1 高免疫応答性であることがわかっている。HAU と HLA の関連についてはまだ明らかになっていないが、HAU は眼内での HTLV-1 に対する免疫反応と考えられているので、HTLV-1 高免疫応答性の症例で HAU も発症しやすいと考えられ、HAU と HAM は合併しやすいのではないかと推測される。

日本人の甲状腺機能亢進症の有病率は、女性で 0.32~0.62%、男性で 0.17%と報告されており、HAU 症例の甲状腺機能亢進症の有病率は 23.5%と非常に高かった。日本人の慢性甲状腺炎の有病率は甲状腺機能亢進症より高く、女性で 11~16%、男性で 2.6~6.5%と報告されており、HAU 症例の慢性甲状腺炎の頻度は 1.5%と高くなかった。バセドウ病や橋本病での HTLV-1 感染率が有意に高いという報告もあれば、有意差はないという報告もあり、HTLV-1 と自己免疫性甲状腺疾患との関連については明らかになっていない。発症時期を確認できた症例はすべて甲状腺機能亢進症のチアマゾール内服治療開始後に HAU を発症しており、また、チアマゾール内服治療を再開するたびに HAU を再発した症例もあり、チアマゾールそのものまたはチアマゾール治療によるホルモンの変化が HAU の発症に関与している可能性が考えられた。これまでに報告されている甲状腺機能亢進症を合併し

た HAU 症例は会議録まで含めると 73 例あり、HAU 発症時年齢は平均 50.2 歳で、このうち 2 例以外はすべてチアマゾール治療開始後に HAU を発症していた。発症までの期間は治療開始直後～16 年（中央 9.5 ヶ月）で、中にはチアマゾールを再開して数ヶ月後にぶどう膜炎が再発した症例や、チアマゾールからプロピオチオウラシルに変更してぶどう膜炎が改善した症例も報告されている。一方、甲状腺機能亢進症で血清抗 HTLV-1 抗体陰性の 367 例ではぶどう膜炎はみられなかったことが報告されている。これらの既報からも HTLV-1 キャリアではチアマゾール治療が関与してぶどう膜炎を発症している可能性が推測される。チアマゾールはヨードの有機化を障害するのみならず、免疫系に直接影響することが報告されており、また、甲状腺機能亢進症を合併している HTLV-1 キャリアのウイルスロードが甲状腺機能亢進症を合併していないキャリアより高く、チアマゾールによる免疫抑制がウイルスロードの増加に関与している可能性も示唆されている。

#### E . 結論

HAU を発症した HTLV-1 キャリアは HAM の発症頻度が高い可能性がある。甲状腺機能亢進症の合併頻度が非常に高く、甲状腺機能亢進症の治療とぶどう膜炎発症との関連が示唆された。HAU による眼科受診をきっかけに HAM や ATL が判明する症例があり、眼科医は全身症状にも留意する必要がある

#### F . 健康危険情報

なし

#### G . 研究発表

##### 1. 論文発表

なし（投稿予定）

##### 2. 学会発表

第 69 回日本臨床眼科学会 中尾久美子、精松徳子、坂本泰二 HTLV-1 関連ぶどう膜炎の全身予後 H27 年 10 月 22～25 日名古屋国際会議場

#### H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

# HTLV-1 関連ぶどう膜炎 診療の手引き 2015

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

「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」研究班

# 目次

|                                     |          |
|-------------------------------------|----------|
| <b>1. HTLV-1 とはどのようなウイルスか</b>       | <b>2</b> |
| 1 ウイルス学的特徴 .....                    | 2        |
| 2 感染経路 .....                        | 2        |
| 3 感染者の分布 .....                      | 2        |
| <b>2. HTLV-1 関連ぶどう膜炎</b>            | <b>2</b> |
| 1 病態 .....                          | 2        |
| 2 臨床像 .....                         | 3        |
| 1) 性・年齢 .....                       | 3        |
| 2) 罹患眼 .....                        | 3        |
| 3) 自覚症状 .....                       | 3        |
| 4) 眼所見 .....                        | 3        |
| 5) 経過 .....                         | 3        |
| 6) 全身合併症 .....                      | 4        |
| 3 診断 .....                          | 5        |
| 1) 診断基準 .....                       | 5        |
| 2) 血清 HTLV-1 抗体の検出法 .....           | 5        |
| 3) 前房水の HTLV-1 抗体の意義 .....          | 5        |
| 4) 前房水の HTLV-1 プロウイルス DNA の意義 ..... | 6        |
| 5) 鑑別すべき疾患 .....                    | 6        |
| 4 治療 .....                          | 6        |
| 5 HTLV-1 感染の告知 .....                | 6        |
| 6 全身的フォローアップ .....                  | 7        |
| <b>3. 参考となるウェブサイト</b>               | <b>8</b> |

# 1. HTLV-1 はどのようなウイルスか

## 1 HTLV-1 のウイルス学的特徴

Human T-lymphotropic virus type 1/Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) は主に CD4T リンパ球に感染するレトロウイルスである。感染すると細胞のゲノムにウイルス遺伝子が組み込まれ、プロウイルスとして感染細胞中に長期にわたり存在・維持され、感染者はキャリアとなる。キャリアのほとんどは無症状のまま一生を終えるが、一部は成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia: ATL) や、HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy: HAM)、HTLV-1 関連ぶどう膜炎 (HTLV-1-associated uveitis: HAU) を発症する。

## 2 HTLV-1 の感染経路

主な感染経路は母子感染、性行為感染 (主に男性から女性への感染) である。1986 年以前には輸血を介した感染も存在したが、献血者の抗体スクリーニングにより輸血による感染はほぼなくなっている。

## 3 HTLV-1 感染者の分布

全国の感染者数は 1988 年では推定 126 万人であったが、2008 年の厚生労働省研究班の実態調査では約 108 万人と推定されている。

日本国内の浸淫地域は九州、四国、沖縄などの西南日本が主であり、このほかに、紀伊、東北、北陸、北海道の特に海岸線地帯に比較的感染者の多い地域がある。2008 年の実態調査では、感染者の中に占める九州・沖縄地区の割合が減少し、感染者が全国へ拡散していること、感染者の実数としては、首都圏と関西圏が九州・沖縄地区に次いで多数存在することが指摘されている。

# 2. HTLV-1 関連ぶどう膜炎 (HAU)

## 1 HAU の病態

眼内に滲出した HTLV-1 感染リンパ球によって引き起こされる免疫反応が HAU の病態である。サイトメガロウイルス網膜炎や急性網膜壊死などの他のウイルス性ぶどう膜炎と異なり、眼組織にウイルスが感染してぶどう膜炎を発症するわけではない。

---

## 2 HAU の臨床像

---

1) 性・年齢：女性にやや多い。小児から高齢者まで発症するが、30～60 歳代に多い。

2) 罹患眼：片眼性、両眼性のどちらもあるが、片眼がやや多い。

3) 自覚症状：一般に急性に発症し、軽度～中等度の霧視や飛蚊症を訴える。

4) 眼所見：

a) 結膜・角膜・前房

毛様充血や結膜充血はみられないことが多く、あっても軽度である。

角膜後面沈着物はみじん状～顆粒状または小さめの豚脂様を呈する。

前房混濁は軽度から中等度で、フレアを伴う強い混濁を呈することは稀である。

b) 虹彩・隅角

瞳孔縁にケッペ結節をみることがあるが、ブサカ結節や隅角結節はみられない。虹彩後癒着や虹彩前癒着をおこすことは少ない。

c) 硝子体

軽度～中等度の硝子体混濁がみられる。硝子体混濁はみじん状や顆粒状を呈することが多い。

d) 網膜・脈絡膜

網膜表面に顆粒状硝子体混濁と同様の白色顆粒が付着することがある。顆粒は網膜血管にそって付着することが多く、また、中心窩にもしばしば付着する。網膜血管に白鞘がみられることもある。通常、網膜や脈絡膜に滲出性病変はみられない。

e) 視神経乳頭

軽度の発赤や浮腫がみられることもあるが、異常を示さないことが多い。

f) 蛍光眼底造影検査所見

白鞘を伴う網膜血管や、一見異常のない網膜血管から蛍光色素の漏出がみられることがある。視神経乳頭が発赤している場合、乳頭の過蛍光や色素漏出がみられる。

5) 経過

ステロイド治療によく反応し、ほとんどの場合は続発症や合併症をおこさずに数週間～数ヶ月で寛解する。視力予後は良好である。

再発は30～40%にみられ、また再発を繰り返す症例もあるが、慢性に経過することは少ない。

## 6) 全身合併症

### a) 成人T細胞白血病(ATL)

HAU を発症した症例が後に ATL を発症する可能性はあるが、すでに ATL を発症している症例では免疫能が低下しているため、免疫反応によっておこる HAU を発症することは稀である

### b) HTLV-1-associated myelopathy (HAM)

HAM を発症している症例に HAU を発症することがある。また、HAU を発症して数年～十数年後に HAM を発症することもある。

### c) 甲状腺機能亢進症

理由はまだ明らかでないが、甲状腺機能亢進症がありチアマゾール内服治療している HTLV-1 キャリアに HAU を発症しやすい。甲状腺機能亢進症の症例にぶどう膜炎を合併した場合には HTLV-1 キャリアである可能性を考えて検査する。

## (参考)

### ● 成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia: ATL) とは

母子感染から数十年経過後に HTLV-1 感染T細胞が悪性化して発症する白血病またはリンパ腫である。年間発症率はキャリア 1000 人に 1 人で、HTLV-1 キャリアが生涯において ATL を発症する危険性は 5%程度と考えられている。男性にやや多く、発症年齢の中央値は 67 歳で、40 歳未満での発症は稀である。急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型に分類される。症状としてはリンパ節腫脹、肝脾腫、皮膚病変が多く、高カルシウム血症、日和見感染症の合併がみられる。腫瘍細胞は眼内に浸潤することもあり、日和見感染によるサイトメガロウイルス網膜炎と区別がつきにくいことがある。抗がん剤治療、同種幹細胞移植が行われるが、治療に抵抗性で生命予後は不良である。

### ● HTLV-1-associated myelopathy (HAM) とは

HTLV-1 による慢性進行性の痙性脊髄麻痺を示す疾患である。女性に多く、母子感染だけでなく、輸血、性交による感染でも発症する。年間発症率はキャリア 30000 人に 1 人で、HTLV-1 キャリアが生涯において HAM を発症する危険性は 0.25%程度と考えられている。症状は緩徐進行性の両下肢痙性不全麻痺で、下肢筋力低下と痙性による歩行障害を示す。感覚障害は運動障



害に比して軽度で、しびれ感や痛みなど自覚的なものが多い。排尿困難、頻尿、便秘などの膀胱直腸障害は病初期よりみられる。通常、緩徐進行性で慢性に経過するが、亜急性に進行する例もみられる。高齢発症者で進行が早い傾向があり、重症例では両下肢の完全麻痺と体幹部の筋力低下により座位が保てなくなり寝たきりとなる例もある。治療として副腎皮質ホルモン剤やインターフェロン が用いられ、一定の症状改善が得られている。基本的に生命予後は良好である。

---

### 3 HAU の診断

---

#### 1) HAU の診断基準

血清抗 HTLV-1 抗体陽性で、かつ既知のぶどう膜炎を除外診断できる場合に HAU と診断する。除外診断が前提となるので、HAU と診断しても HTLV-1 キャリアに発症した他の原因によるぶどう膜炎である可能性が残ることに留意する。HAU に通常みられない眼所見や経過を示す場合は診断の再検討を要する。

#### 2) 血清抗 HTLV-1 抗体の検出方法

抗 HTLV-1 抗体の検査法にはゼラチン粒子凝集(PA)法、化学発光酵素免疫法(CLEIA 法)、および抗体の種類を識別できるウエスタンブロット法(WB 法)などがある。PA 法や CLEIA 法は高感度で偽陰性は稀だが、PA 法では偽陽性率が 0.05~0.59%あり、CLEIA 法では自己抗体による非特異反応がある。WB 法では判定保留が約 20%生ずる。HTLV-1 関連疾患を疑った場合、通常 HTLV-1 抗体の測定には PA 法または CLEIA 法で十分であるが、確認が必要な場合には WB 法を行う。補助検査としてプロウイルスを定量する PCR 法(保険未収載)があり、これが陽性であれば血清学的に判定保留であっても感染者と診断する。

#### 3) 前房水抗 HTLV-1 抗体の意義

HAM では髄液抗 HTLV-1 抗体陽性が診断に重要視されており、髄液の抗 HTLV-1 抗体の検出だけで診断には十分であるとされている。一方 HAU の場合は、キャリアであれば HAU 以外のぶどう膜炎でも前房水や硝子体液に抗 HTLV-1 抗体が検出されるので、単に眼内液に抗 HTLV-1 抗体が検出されただけでは診断的意義はない。ただし、HAU では眼内液 HTLV-1 抗体率(眼内液抗体価/眼内液 IgG 量)/(血清抗体価/血清 IgG 量)の上昇が報告されており、抗体率の診断的意義が示唆されている。

#### 4) 前房水 HTLV-1 プロウイルス DNA の意義

キャリアであれば HAU 以外のぶどう膜炎でも眼内液中に HTLV-1 プロウイルス DNA が検出される可能性があり、前房水や硝子体に HTLV-1 プロウイルス DNA が検出されただけでは診断的意義はない。

#### 5) 鑑別すべき疾患

##### a) サルコイドーシス

豚脂様角膜後面沈着物や雪玉状硝子体混濁は HAU にみられるものより大きい。慢性に経過し、緑内障や白内障の合併頻度が HAU より高い。全身検査により鑑別する。

##### b) ATL に伴う日和見感染や ATL 細胞眼内浸潤

ATL を発症している症例にぶどう膜炎がみられる場合は、HAU よりもまずサイトメガロウイルス網膜炎などの日和見感染や白血病細胞の眼内浸潤を疑う。網脈絡膜病変がみられることが多い点や、ステロイド治療に反応しない点が HAU と異なる。

---

## 4 HAU の治療法

HAU は HTLV-1 感染リンパ球に対する免疫反応であるので、治療には副腎皮質ステロイド薬が有効である。炎症の程度にあわせてステロイド薬の点眼・眼周囲注射・内服を選択する。局所治療で寛解することがほとんどで、内服まで必要となることは稀である。

軽度の硝子体混濁であれば、ベタメタゾン点眼のみでも治療可能である。中等度以上の硝子体混濁であれば、デキサメタゾンまたはトリアムシノロンの後部テノン嚢下注射も併用する。

[HTLV-1 感染者に対する免疫抑制薬・生物学的製剤の使用について]

生体肝移植後の免疫抑制剤投与中の HTLV-1 キャリアから高率に ATL が発症したという報告がある。HAU の治療にステロイド以外の免疫抑制剤や生物学的製剤を必要としないが、HTLV-1 キャリアに発症した他のぶどう膜炎でこれらの治療が必要となる場合には、ATL 発症リスクに注意する必要があるかもしれない。

---

## 5 HTLV-1 感染の告知

HTLV-1 に感染していることを患者に告知する際には、HTLV-1 についての正し

い知識（ウイルスの性質、感染経路、疫学的事項、関連する疾患など）をわかりやすく説明し、HTLV-1 感染を知らせることで不安にさせないように努めることがとても大切である。患者むけのパンフレットを活用するとよい。

HTLV-1 キャリアであることが判明したことによって生活を変える必要はないが、持病がある場合は、HTLV-1 キャリアであることを主治医に伝えておくこと HTLV-1 関連疾患の早期発見に役立つ可能性があることを説明する。特に抗がん剤や免疫抑制剤の治療を受ける場合は、治療に影響する可能性もあるので、主治医に話しておくことを勧める。

#### 【患者むけパンフレット】

##### ・「よくわかる 詳しくわかる HTLV-1」

[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1\\_f.pdf](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1_f.pdf)

##### ・「HTLV-1 キャリアのみなさまへ」

<http://www0.nih.go.jp/niid/HTLV-1/guide2.pdf>

---

## 6 全体的フォローアップ

---

ATL や HAM の症状や所見があるかどうか確認し、あれば疑われる疾患の専門医を受診するように勧める。たとえば、ぶどう膜炎の原因検査として行う血液検査で異型リンパ球がみられた場合は血液内科に紹介し、歩行障害や排尿障害があれば神経内科に紹介する。

現在のところ ATL や HAM の発症を予防する方法はなく、キャリアであれば治療や定期的な通院の必要はない。

本人に HTLV-1 関連疾患の詳しい検査や定期健診の希望があり、自施設で対応できない場合は、相談窓口（保健所の相談窓口、がん診療連携拠点病院のがん相談支援センターの相談担当者、難病相談・支援センターの相談担当者、HTLV-1 感染症に詳しい医師のいる医療機関や血液専門医など）を紹介する。

#### 【HTLV-1 関連疾患に対応できる診療機関・臨床研究機関】

- ・HTLV-1 情報サービス（<http://htlv1joho.org>）の「医療機関検索」で HTLV-1 キャリア、ATL、HAM に対応している施設を検索できる。
- ・厚生労働省の HTLV-1 のページ（<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou29/>）の「HTLV-1 相談・医療機関検索」で HTLV-1 について相談できる施設や医療機関が調べられる。

### 3. 参考となる WEB サイト

- HTLV-1 厚生労働省  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou29/>
- HTLV-1 情報サービス  
[http://www.htlv1joho.org/general/general\\_htlv1.html](http://www.htlv1joho.org/general/general_htlv1.html)
- HTLV-1 感染症に関する情報（国立感染症研究所）  
<http://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/alphabet/htlv-1.html>
- HTLV-1 質問箱(JSPFAD)  
<http://www.htlv1.org/general.html>
- HTLV-1 感染症（感染情報センター）  
<http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k2011/2011-07/2011k07.html>
- HTLV-1 キャリア指導の手引き -厚生労働省  
[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1\\_d.pdf](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1_d.pdf)
- よくわかる詳しくわかる HTLV-1  
[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1\\_f.pdf](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1_f.pdf)
- HTLV-1 キャリアのみなさまへ  
<http://www0.niid.go.jp/niid/HTLV-1/guide2.pdf>

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 関連炎症性筋炎の診療指針策定に向けて

研究分担者 氏名 : 高嶋博  
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、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。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、HTLV-1感染症の総合対策をすすめるなかでHTLV-1と炎症性筋疾患の関連を検討した。従来、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きたものの、いまだにHTLV-1筋炎が認知されない理由として、その後、同疾患を疫学的に臨床的、病理学的に検討する試みがほとんどなされてこなかった点があげられる。我々はHTLV-1に関連する筋炎の臨床的特徴を明らかにするためにHAM患者における筋炎合併例の特徴について症例を検討した。その結果、筋炎合併HAM患者は傍脊柱筋の萎縮が顕著であることが判明した。組織学検討により、萎縮筋には炎症細胞が多数認められ、特にCD4陽性あるいはCD8陽性リンパ球が筋周囲に浸潤していることが明らかとなった。これらの変化がHAM患者にも非特異的に認められるかどうか、今後の検討が必要である。

### A. 研究目的

ヒト T リンパ球指向性ウイルス (Human T-lymphotropic virus type-1) は、成人 T 細胞白血病(adult T cell leukemia;ATL)や HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy;HAM)の原因ウイルスとして知られ、生体内ではCD4陽性Tリンパ球に感染しており、ヒトへの感染はそのほとんどが授乳や輸血、性交渉によって成立することがわかっている。2009年の全国調査でHTLV-1キャリアーが国内に108万人存在することが判明したが、これは20年前の全国調査の結果と比べてさほど減っておらず、加えてキャリ

アーが西日本・九州のみならず全国、特に都市部に多いことが判明した。この結果を踏まえ、国によるHTLV-1総合対策がスタートしたところであるが、HTLV-1はATLやHAM以外の疾患との関連が指摘されており、本稿ではHTLV-1関連疾患のうち特に筋炎について検討する。

感染CD4陽性Tリンパ球の腫瘍性疾患(白血病)であるATLに対して、HAMは脊髄内の炎症細胞浸潤とグリオーシスを中心とした慢性炎症性疾患であり、HTLV-1は全く性質の異なる疾患を引き起こす。HTLV-1関連疾患には、筋炎、ぶどう膜炎、肺肺炎、関節炎、

シェーグレン症候群、感染性皮膚炎などがあるがこれらは何れも炎症性変化を中心とする病態である。ATL や HAM はキャリアー患者における生涯発症率がそれぞれ 3-5%、0.25-3%前後とされるが、HTLV-1 ぶどう膜炎 (HU) の発症率は HAM と 0.1%ないし HAM と同程度とされている。それ以外の関連疾患については不明である。筋炎については、1989 年、ジャマイカのグループが多発性筋炎 13 人中 11 人 (85%) に HTLV-1 抗体を検出したことを報告し、彼らは 2001 年の報告でも 38 人中 21 人 (63%) が抗体陽性と報告している<sup>1</sup>。日本では 1992 年に当科の樋口らが多発性筋炎 40 例中 11 人 (27.5%) に HTLV-1 抗体を確認 (正常対照は 11.6%) している<sup>2</sup>。我々は封入体筋炎 (sIBM) においても患者 31 例中に 11 例 (32%) に HTLV-1 抗体を認めたことを 2008 年に報告している<sup>3</sup>。それら以外の関連疾患の疫学的検討は十分とはいえない。昨年は本班の研究報告にあるように、HAM 患者のなかに炎症性筋疾患が存在する可能性を考え、一般的な HAM 患者の筋力障害パターンを明らかにした。その結果、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り、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という問題点を浮かび上がらせた。

今回われわれは、炎症性筋疾患と HTLV-1 の関連を明らかにするために筋炎を合併していると考えられた HAM 患者の臨床症状や画像的特長や鹿児島における炎症性筋疾患の HTLV-1 感染率を検討した。

## B. 研究方法

症例検討。

**(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 に保存された。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

【症例】 63 歳女性

【主訴】 背部痛、腰痛、歩行障害、下肢症状 (下肢の圧迫感と末端のじんじん感)

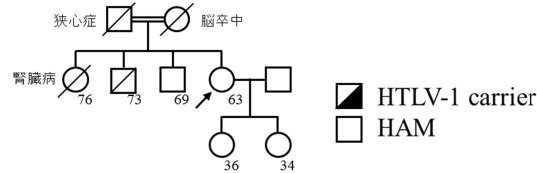
【既往歴】右眼弱視 (3 才麻疹罹患時~)、子宮筋腫 (38 才子宮/片側卵巣摘出)、dry eye (50 才)、甲状腺腫 (59 才)

【家族歴】両親いとこ婚 (佐賀)、低身長 (長女) (図 1)

【生活歴】職業:無職 (以前は学校栄養士)、喫煙・飲酒(-)、アレルギー(-)、輸血(-)

【現病歴】子供の頃から下半身は汗が少なく上半身は汗かきだった。40 歳頃、つまづき、腰痛が出現。整形外科では骨に異常無しと言われた。背部痛・腰部の痛みはブロックなどの各種治療でも改善せず発症以来ずっと続いていたが、定年までは自転車通勤が可能だった。60 歳、てすりが無ければ階段を昇れないようになる。近医を受診し HAM の診断。61 歳、歩行に杖が必要となる。歩行中に下腿の圧迫感や両足末端の痺れ出現。62 歳、7 月頃体重減少 (52kg 47kg/2 年位)、自己導尿 (膀胱炎となり中止)。63 歳、HAM の精査・加療目的で入院となる。(病歴中いくつかのころかはっきりしないが CK が 10000 まで上昇していたことがあったとのこと)

(図1)



【入院時所見】

一般理学所見 意識清明、甲状腺軽度腫大；弾性軟可動良。胸腹部異常なし、皮膚正常、他特記なし 神経学的所見 脳神経 右眼：指数弁(弱視),左眼：視力(0.5),視野：正常,瞳孔・対光反射・眼球運動：正常 他特記無し

運動系 MMT：上肢；三角筋のみ軽度に低下、握力(rt17kg, lt18kg)、トーヌス正常。下肢；近位筋優位に瀰漫性に低下、トーヌス正常。DTR 全体にやや亢進。両側 Babinski 徴候陽性。傍脊柱筋：萎縮、脊椎関節可動域：前屈制限(+)。不随意運動；なし。立位・坐位保持：可。しゃがみ立ち・爪先立ち：不安定。片足立ち・踵立ち・つぎ足歩行：不能。歩容：脊椎前彎著明、おなかを突き出したような歩行。

感覚系 両足末端に痺れ感あるも明らかな感覚低下無し。Romberg 徴候；陰性。

小脳 正常。

自律神経 下肢の発汗低下 (Th10 以下) 排尿：6/day, 排便：1/day、

【兄(73歳)の病歴】

50歳頃より両上下肢の筋力低下が出現し、徐々に増悪を認めた。その後腹部を突き出して歩くようになり、杖歩行 車椅子となった。63歳頃より神経因性膀胱の所見が認められた。(経過中に CK:8000 台を指摘されたことあり。)

【兄の神経学的所見】

<脳神経>EOM: full and saccadic、眼振:両眼左右注視方向に(+)

<運動系>MMT:上肢-三角筋のみ軽度低下、下肢-近位筋優位に軽度低下。萎縮:三角筋、傍

脊柱筋群、大腿内転筋群、臀部深部腱反射:上肢-正常、下肢-膝蓋腱反射亢進,アキレス腱反射低下。Babinski・Chaddock；両側陽性

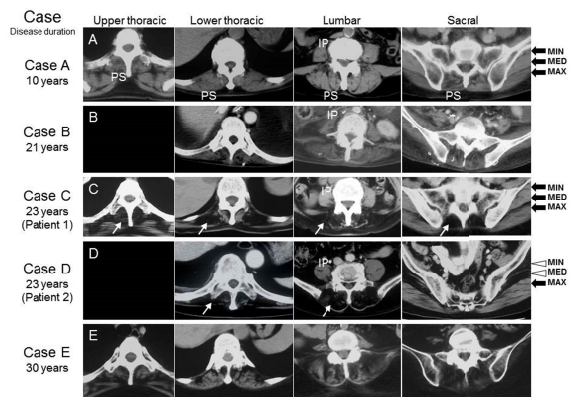
<感覚系>明らかな異常所見なし

<自律神経>神経因性膀胱(+)

【画像による筋萎縮・変性の評価】

本兄弟に加え、病歴の短い患者(A)、同等の患者(B)、罹病期間の長い患者(E)と筋障害を比較してみたところ、本兄弟は臨床的に傍脊柱筋の筋力低下が明らかであることに加え、選択的に傍脊柱筋が障害されていることが明らかとなった。(図2)

図2



これらの筋萎縮が HAM による神経原性筋萎縮であるか差ほど筋萎縮のひどくない三角筋より得た筋組織を用いて免疫染色を行ったところ、HLA-ABC の亢進に加え、リンパ球の浸潤が認めら、免疫介在性の筋炎の所見が得られた。(図3)

D. 考案

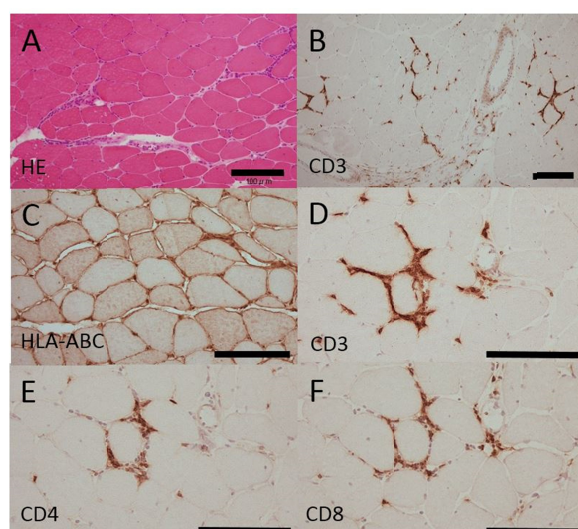
これらの結果から、HAM に合併している筋炎は、多発筋炎様の神経学的所見を呈さず、傍脊柱筋、腰帯筋を中心とした障害であることが示された。加えて、その障害は HLA の亢進を伴う、リンパ球浸



潤の目立つ炎症であり、明らかな免疫介在性の筋炎であった。しかしながら入院中に CK の上昇は認められず、過去に上昇の既往があるだけであった。これらのことは、HAM に炎症性筋疾患が合併していても、CK が上昇せず、臨床的にも HAM に似ているために、合併例を見つけることが難しいことが推察された。

また、もともと HAM によって障害される筋において 2 次的に発症する炎症の可能性も否定できない。HAM と筋炎はある程度同じレベルに存在するのかもしれない。

図 2



患者の三角筋の免疫染色

## E. 結論

今回の検討では、HAM と筋炎ほぼ同時におこっていること可能性が示唆された。ステロイド剤の著明な効果が MI とめらる症例は筋症が関与している可能性もある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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.

2. Matsuura E, Yoshimura A, Nozuma S, Higuchi I, Kubota R, Takashima H. Clinical presentation of axial myopathy in two siblings with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *BMC Neurol.* 2015 Feb 28;15:18. doi: 10.1186/s12883-015-0275-7
3. 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.
4. Sakiyama Y, Kanda N, Higuchi Y, Yoshimura M, Wakaguri H, Takata Y, Watanabe O, Yuan J, Tashiro Y, Saigo R, Nozuma S, Yoshimura A, Arishima S, Ikeda K, Shinohara K, Arata H, Michizono K, Higashi K, Hashiguchi A, Okamoto Y, Hirano R, Shiraishi T, Matsuura E, Okubo R, Higuchi I, Goto M, Hirano H, Sano A, Iwasaki T, Matsuda F, Izumo S, Takashima H. New type of encephalomyelitis responsive to trimethoprim /sulfamethoxazole treatment in Japan. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 13;2(5):e143. 2015 Aug
5. Hashiguchi A, Higuchi Y, Nomura M, Nakamura T, Arata H, Yuan J, Yoshimura A, Okamoto Y, Matsuura E, Takashima H. Neurofilament light



mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs J Peripher Nerv Syst.;19(4):311-6. 2014 Dec

## 2. 学会発表

1. HTLV-1 陽性筋炎の臨床 松浦 英治:1 野妻 智嗣:1, 樋口 逸郎:1, 渡邊 修:1, 高嶋 博:1 第 56 回日本神経学会学術総会 平成 27 年 5 月 20 日 新潟
2. Clinical study of ASIA after HPV vaccination: 10 cases with neurological symptom 岡田 敬史:1 高畑 克徳:1, 牧美充:1, 吉村 道由:1, 荒田 仁:1, 東 桂子:1, 松浦 英治:1, 高嶋 博:1 第 56 回日本神経学会学術集会 新潟
3. エクソーム関連解析による HAM 疾患感受性遺伝子の探索 野妻 智嗣:1 松浦 英治:1, 久保田 龍二:2, 児玉 大介:2, 松崎 敏男:2, 渡邊 修:1, 三井 純:3, 石浦 浩之:3, 山野 嘉久:4, 辻 省次:3, 出雲 周二:2, 高嶋 博:1 第 56 回日本神経学会学術総会 平成 27 年 5 月 20 日 新潟
4. 当科で経験した免疫介在性脳症についての臨床的検討 武井 潤:1 高畑 克徳:1, 安藤 匡宏:1, 田代 雄一:1, 牧美充:1, 吉村 道由:1, 荒田 仁:1, 松浦 英治:1, 高嶋 博:1 第 56 回日本神経学会学術総会 平成 27 年 5 月 20 日 新潟
5. 当科における腓腹神経生検と神経伝導検査の検討 吉村 道由:1 高畑 克徳:1, 安藤 匡宏:1, 田代 雄一:1, 牧美充:1, 中村 友紀:1, 荒田 仁:1, 松浦 英治:1, 高嶋 博:1 第 56 回日本神経学会学術総会 平成 27 年 5 月 20 日 新潟
6. Analysis of the association between the sex and disease courses of 132 consequent patients with HTLV-1-associated myelopathy/Tropic spastic paraparesis (HAM/TSP),

Matsuura Eiji, Nozuma Satoshi, Kubota Ryuji, Izumo Shuji, Takashima Hiroshi 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, Martinique (France) 6/18-21,2015

7. 鹿児島県の炎症性筋疾患と HTLV-1 感染および抗 NT5C1A 抗体の関係 松浦 英治, 野妻 智嗣, 樋口 逸郎, 渡邊 修, 出雲周二, 高嶋 博 平成 27 年 8 月 22 日 第 2 回 HTLV-1 学会 東京
  8. 鹿児島県における炎症性筋疾患と HTLV-1 感染および抗 NT5C1A 抗体の関係について 松浦 英治, 野妻 智嗣, 樋口 逸郎, 渡邊 修, 高嶋 博 第 27 回日本神経免疫学会学術集会 平成 27 年 9 月 16 日 岐阜市
  9. HTLV-1 感染封入体筋炎における抗 NT5C1A 抗体の検討 松浦 英治, 野妻 智嗣, 樋口 逸郎, 渡邊 修, 高嶋 博 第 20 回日本神経感染症学会総会・学術大会 H27 年 10 月 23 日 長野市
- 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



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 関連炎症性筋炎の診療指針策定に向けて

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、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。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、HTLV-1 感染症の総合対策をすすめるなかでHTLV-1 と炎症性筋疾患の関連を検討した。従来、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きたものの、いまだにHTLV-1 筋炎が認知されない理由として、その後、同疾患を疫学的に臨床的、病理学的に検討する試みがほとんどなされてこなかった点があげられる。我々は本研究を通じてHTLV-1 に関連する筋炎の疫学的、臨床的、病理学的特徴を明らかにし、HTLV-1 関連炎症性疾患の診療に資する情報を集積した。その結果、鹿児島大学の炎症性筋疾患では高率にHTLV-1 感染が認められ、炎症性筋疾患の病態に関与している可能性が示唆された。また、HTLV-1 感染筋炎と非感染筋炎では疾患の経過に際が認められた。特に封入体筋炎においてはNT5C1A 抗体とHTLV-1 は負の相関が認められ、通常の封入体筋炎とは異なる機序が関わっていることが示唆された。

### 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、痙性脊髄麻痺（100%）、排尿障害（93%）、軽度の感覚障害（53%）、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。昨年は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した。その結果、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り、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という問題点を浮かび上がらせた。

今回われわれは、炎症性筋疾患と HTLV-1 の関連を明らかにするために鹿児島における炎症性筋疾患の HTLV-1 感染率を検討する。加えて、臨床経過に差異があるか明らかにするとともに、特に封入体筋炎において比較的特異的とされる抗体の陽性率を検討する。

## B. 研究方法

2004 年-2014 年まで当病院の神経内科病棟に入院し、PM, DM, sIBM と診断されたすべての症例について、入院時の臨床情報をもとに後方視的に次の 3 項目について検討を行った。

鹿児島（当科）における PM, DM, sIBM の割合は、各々のウイルス感染の割合は HTLV-1 感染の有無で臨床的な差があるか。HTLV-1 感染が sIBM の誘引となる可能性は。

### （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。

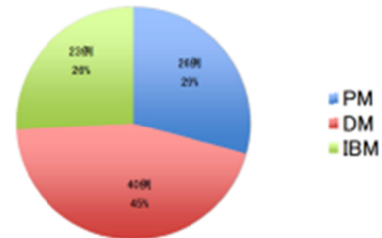
## C. 研究結果

1 . 三つの炎症性筋疾患、多発筋炎（PM）、皮膚筋炎（DM）、封入体筋炎（IBM）について入院の割合は PM が 26 例、DM が 40 例、IBM

が 23 例であった（図 1）。

図 1

### PM, DM, IBMの頻度



これら 3 つの炎症性疾患について HTLV-1 の陽性率を調査したところ、いずれも 20% をこえる陽性率であった。興味深いことに HBV や HCV の陽性率も高かった（表 1）。

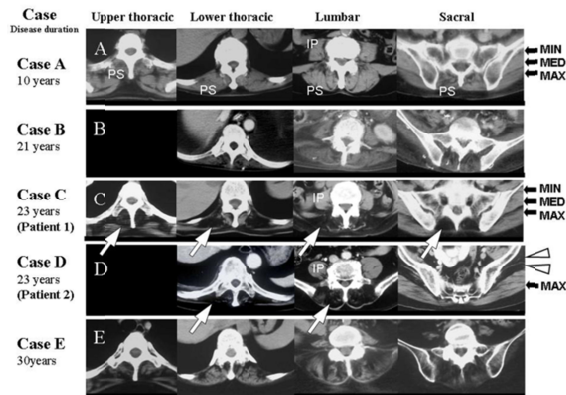
表 1

### PM, DM, IBMの比較

|              | PM    | DM    | IBM    | χ <sup>2</sup> or Fisher |
|--------------|-------|-------|--------|--------------------------|
| N            | 26    | 40    | 23     |                          |
| 性別(男性の割合)    | 38.5% | 32.5% | 52.2%  | 0.304                    |
| 嚙下障害         | 26.9% | 27.5% | 39.1%  | 0.566                    |
| ANA陽性率       | 48.0% | 57.5% | 40.0%  | 0.421                    |
| 抗Jo-1抗体陽性率   | 12.0% | 10.3% | 10.5%  | 0.975                    |
| HTLV-1陽性率    | 20.8% | 21.1% | 27.3%  | 0.831                    |
| HBV陽性率       | 12.0% | 2.5%  | 15.0%  | 0.181                    |
| HCV陽性率       | 8.3%  | 2.5%  | 9.5%   | 0.452                    |
| 免疫抑制剤の使用     | 61.5% | 50.0% | 26.1%  | 0.041                    |
| 悪性腫瘍の合併      | 7.7%  | 15.0% | 4.3%   | 0.357                    |
| ほか自己免疫性疾患の合併 | 26.9% | 22.5% | 13.0%  | 0.482                    |
| IPの合併        | 42.3% | 42.5% | 4.3%   | 0.040                    |
| 難治例          | 65.4% | 40.5% | 100.0% | <0.001                   |

2 . 昨年の研究で明らかとなった点として、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（図 2）。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。

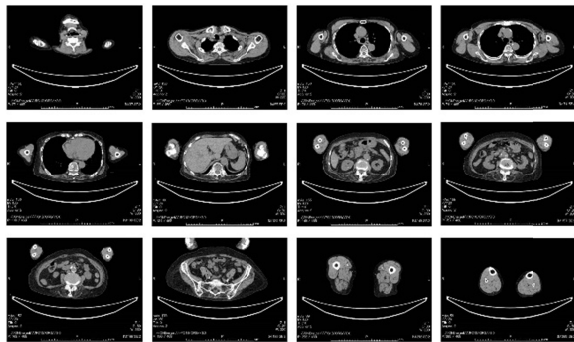
図 2



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。

これに対して、筋炎の合併は指摘されていないものの、臨床的に傍脊柱筋が障害されているHAM患者を検討したところ、やはり傍正中筋の萎縮が認められた。(図3)

図3



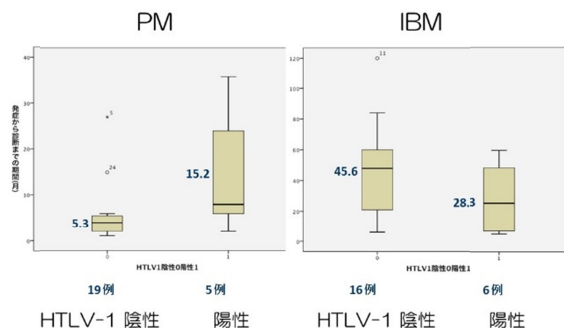
3. 一方、炎症性筋疾患においてHTLV-1の感染の有無によって臨床症状がことなるかどうか検討したところ、感染筋炎の発症は非感染筋炎よりも3年から4年発症が遅かったが、診断時のmRSやCKの値に有意な差は認められなかった(表2)。しかしながら、PMにおいて発症から診断までの経過は感染例が有意に長く、IBMでは有意に短かった(図4)。

表2

| PMのみ      |             |             |        |              |
|-----------|-------------|-------------|--------|--------------|
|           | HTLV-1陰性    | HTLV-1陽性    | t test | Mann-Whitney |
| N         | 19          | 5           |        |              |
| 発症年齢      | 55.4 ± 17.3 | 58.6 ± 13.8 | 0.704  |              |
| 発症から診断(月) | 5.3 ± 6.1   | 15.2 ± 14.3 | 0.198  |              |
| CK        | 4017 ± 4946 | 1818 ± 1073 | 0.341  |              |
| 診断時のmRS   | 3.0 ± 0.8   | 3.0 ± 0.6   |        | 0.945        |
| 退院時のmRS   | 2.0 ± 0.8   | 2.0 ± 0.7   |        | 0.367        |
| IBMのみ     |             |             |        |              |
|           | HTLV-1陰性    | HTLV-1陽性    | t test | Mann-Whitney |
| N         | 16          | 6           |        |              |
| 発症年齢      | 65.1 ± 8.8  | 69.2 ± 7.2  | 0.322  |              |
| 発症から診断(月) | 45.6 ± 30.6 | 28.3 ± 23.0 | 0.277  |              |
| CK        | 611 ± 356   | 444 ± 208   | 0.298  |              |
| 診断時のmRS   | 3.0 ± 0.5   | 3.0 ± 0.4   |        | 0.914        |
| 退院時のmRS   | 3.0 ± 0.6   | 3.0 ± 0.5   |        | 0.858        |

図4

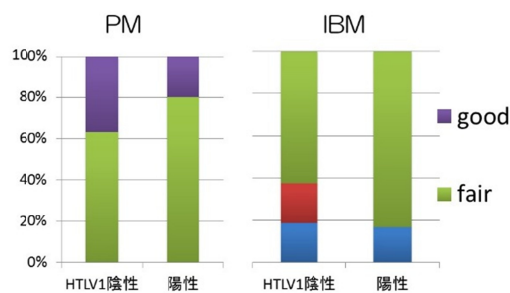
### 発症から診断までの期間



ステロイド治療に対する治療反応性は感染の有無で差はみとめられなかった(図5)

図5

### PSLの効果



### 3. われわれは封入体筋炎における

HTLV-1 感染率が高いことを以前報告しており、今回の疫学的調査でも感染率が高いことが明らかとなったことをうけ、封入体筋炎に比較的特異的な抗体とされる NT5C1A 抗体が HTLV-1 陽性封入体筋炎でも高いか、また、HTLV-1 陽性筋炎ではどうであるか検討した。

まず、各々の筋炎において NT5C1A 抗体の陽性率を確認したところ、封入体筋炎においては 66.7% であるのに対して多発筋炎および皮膚筋炎においては 20% 未満であることを確認した (表 3)。

表 3

#### 4. HTLV-1に関連する筋炎の病態

|        |     | IBM (18) | PM (22) | DM (21) |
|--------|-----|----------|---------|---------|
| HTLV-1 | Pos | 6        | 9       | 5       |
|        | Neg | 12       | 13      | 16      |
| NT5C1A | Pos | 12       | 4       | 3       |
|        | Neg | 6        | 18      | 18      |
| % pos  |     | 66.7     | 18.2    | 14.3    |

封入体筋炎における NT5C1A 抗体の陽性率は既報告と同様にたかかったが、HTLV-1 との関連があるか確認するために各々の筋炎における抗体と HTLV-1 の感染について検討したところ、HTLV-1 感染と同抗体陽性の関連は IBM において負の相関を認めた。PM や DM においては関連は認められなかった。(表 4)。

表 4

#### 筋炎におけるHTLV-1とNT5C1A抗体陽性率

|     | IBM    |        | P value |
|-----|--------|--------|---------|
|     | NT5C1A | HTLV-1 |         |
| Pos | 12     | 6      | 0.047   |
| Neg | 6      | 12     |         |
|     |        | 18     | 18      |

|     | PM     |        | P value |
|-----|--------|--------|---------|
|     | NT5C1A | HTLV-1 |         |
| Pos | 4      | 9      | 0.09    |
| Neg | 18     | 13     |         |
|     |        | 22     | 22      |

|     | DM     |        | P value |
|-----|--------|--------|---------|
|     | NT5C1A | HTLV-1 |         |
| Pos | 3      | 5      | 0.348   |
| Neg | 18     | 16     |         |
|     |        | 21     | 21      |

また、封入体筋炎においてはミトコンドリア機能異常を示唆する病理所見が随伴することが明らかとなりつつある。ミトコンドリア異常所見と HTLV-1 感染が関連があるか検討した。

小数例の検討であるが、封入体筋炎におけるミトコンドリア異常所見を有する症例における HTLV-1 感染率は、ミトコンドリア異常所見を認めなかった封入体筋炎における感染率と差を認めなかった (表 5)。

表 5

#### CCO異常とHTLV-1感染の関連

|                |       | PM (22) |       | sIBM (22) |       |
|----------------|-------|---------|-------|-----------|-------|
|                |       | -       | +     | -         | +     |
| CCO deficiency | (+)   | 4       | 16    | 16        | 6     |
|                | (-)   | 18      | 6     | 6         | 16    |
|                | % pos | 18.1%   | 72.7% | 72.7%     | 18.1% |
| HTLV-1         | (+)   | 7       | 6     | 6         | 6     |
|                | (-)   | 15      | 16    | 16        | 15    |
|                | % pos | 31.8%   | 27.3% | 27.3%     | 31.8% |
| CCO deficiency |       | -       | +     | -         | +     |
|                |       | 15      | 7     | 16        | 6     |
|                | (+)   | 2       | 2     | 12        | 4     |
|                | (-)   | 13      | 5     | 4         | 2     |
|                | % pos | 13.3%   | 28.6% | 75.0%     | 66.7% |

#### まとめ

- HTLV-1 陽性率がいずれの炎症性筋疾患においても高率で、感染例と非感染例では臨床経過が異なる可能性が示された。
- HTLV-1 が炎症性筋疾患に影響を与えている可能性が示唆された。

- NT5C1A 抗体は s IBM で高率に検出されたが、HTLV-1 が IBM に与える影響は、NT5C1A 抗体の関与する病態機序とは異なると考えられた。

#### D. 考案

各筋炎に HTLV-1 感染例が多いことが判明したが、HTLV-1 感染により炎症機転が修飾されて発見されやすくなっている可能性も考えられた。

ただし、発見までの期間については、比較的早く発見されやすい多発性筋炎においては、感染例のほうが有意に長くなっており (5.3M vs 15.2M) 感染によって症状が悪くなっているとはいえない。もともと発見までの期間が長い封入体筋炎については発見までの期間は短縮していた (46M vs 28M)。

HTLV-1 がミトコンドリア障害を介して筋症状を呈しているという仮説については、多発性筋炎においては HTLV-1 感染筋炎のほうが COO 欠損割合が多く、これは先のわれわれの報告に矛盾しなかったが、一般にミトコンドリア異常所見を伴うとされる IBM においては、むしろ、HTLV-1 非感染例のほうに COO 異常所見が多くみられ、また、NT5C1A 抗体も感染と負の相関を認めたことから、HTLV-1 感染封入体筋炎は一般的な封入体筋炎と異なる機序が働いていることが想定された。

#### E. 結論

今回の検討では、HTLV-1 と封入体筋炎の直接の関連は明らかとならなかったが、炎症性筋炎に HTLV-1 以外にも肝炎ウイルスなどの感染が高く認められる傾向が認められた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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.

2. Matsuura E, Yoshimura A, Nozuma S, Higuchi I, Kubota R, Takashima H. Clinical presentation of axial myopathy in two siblings with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *BMC Neurol.* 2015 Feb 28;15:18. doi: 10.1186/s12883-015-0275-7
3. 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.
4. Sakiyama Y, Kanda N, Higuchi Y, Yoshimura M, Wakaguri H, Takata Y, Watanabe O, Yuan J, Tashiro Y, Saigo R, Nozuma S, Yoshimura A, Arishima S, Ikeda K, Shinohara K, Arata H, Michizono K, Higashi K, Hashiguchi A, Okamoto Y, Hirano R, Shiraishi T, Matsuura E, Okubo R, Higuchi I, Goto M, Hirano H, Sano A, Iwasaki T, Matsuda F, Izumo S, Takashima H. New type of encephalomyelitis responsive to trimethoprim /sulfamethoxazole treatment in Japan. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 13;2(5):e143. 2015 Aug
5. Hashiguchi A, Higuchi Y, Nomura M, Nakamura T, Arata H, Yuan J, Yoshimura A, Okamoto Y, Matsuura E,



Takashima H. Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs J Peripher Nerv Syst.;19(4):311-6. 2014 Dec

## 2. 学会発表

1. HTLV-1 陽性筋炎の臨床 松浦 英治:1 野妻 智嗣:1, 樋口 逸郎:1, 渡邊 修:1, 高嶋 博:1 第 56 回日本神経学会学術総会 平成 27 年 5 月 20 日 新潟
  2. Clinical study of ASIA after HPV vaccination: 10 cases with neurological symptom 岡田 敬史:1 高畑 克徳:1, 牧美充:1, 吉村 道由:1, 荒田 仁:1, 東 桂子:1, 松浦 英治:1, 高嶋 博:1 第 56 回日本神経学会学術集会 新潟
  3. エクソーム関連解析による HAM 疾患感受性遺伝子の探索 野妻 智嗣:1 松浦 英治:1, 久保田 龍二:2, 児玉 大介:2, 松崎 敏男:2, 渡邊 修:1, 三井 純:3, 石浦 浩之:3, 山野 嘉久:4, 辻 省次:3, 出雲 周二:2, 高嶋 博:1 第 56 回日本神経学会学術総会 平成 27 年 5 月 20 日 新潟
  4. 当科で経験した免疫介在性脳症についての臨床的検討 武井 潤:1 高畑 克徳:1, 安藤 匡宏:1, 田代 雄一:1, 牧美充:1, 吉村 道由:1, 荒田 仁:1, 松浦 英治:1, 高嶋 博:1 第 56 回日本神経学会学術総会 平成 27 年 5 月 20 日 新潟
  5. 当科における腓腹神経生検と神経伝導検査の検討 吉村 道由:1 高畑 克徳:1, 安藤 匡宏:1, 田代 雄一:1, 牧美充:1, 中村 友紀:1, 荒田 仁:1, 松浦 英治:1, 高嶋 博:1 第 56 回日本神経学会学術総会 平成 27 年 5 月 20 日 新潟
  6. Analysis of the association between the sex and disease courses of 132 consequent patients with HTLV-1-associated myelopathy/Tropic spastic paraparesis (HAM/TSP), Matsuura Eiji, Nozuma Satoshi, Kubota Ryuji, Izumo Shuji, Takashima Hiroshi 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, Martinique (France) 6/18-21,2015
  7. 鹿児島県の炎症性筋疾患と HTLV-1 感染および抗 NT5C1A 抗体の関係 松浦 英治, 野妻 智嗣, 樋口 逸郎, 渡邊 修, 出雲周二, 高嶋 博 平成 27 年 8 月 22 日 第 2 回 HTLV-1 学会 東京
  8. 鹿児島県における炎症性筋疾患と HTLV-1 感染および抗 NT5C1A 抗体の関係について 松浦 英治, 野妻 智嗣, 樋口 逸郎, 渡邊 修, 高嶋 博 第 27 回日本神経免疫学会学術集会 平成 27 年 9 月 16 日 岐阜市
  9. HTLV-1 感染封入体筋炎における抗 NT5C1A 抗体の検討 松浦 英治, 野妻 智嗣, 樋口 逸郎, 渡邊 修, 高嶋 博 第 20 回日本神経感染症学会総会・学術大会 H27 年 10 月 23 日 長野市
- 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





## 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の検討に基づく「診療の手引」作成

研究分担者 岡山昭彦（宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野・教授）

研究協力者 梅北邦彦（宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野）  
宮内俊一（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陽性関節リウマチ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。これまでの研究から、HTLV-1陽性関節リウマチ患者の特徴として、TNF阻害剤の投与によるウイルスマーカーの変化はなく、治療がATL発症リスクを上昇させる結果は認められなかった。しかしながら文献的にはバイオ製剤治療中にATL発症した症例報告がある。またHTLV-1陽性関節リウマチ患者の病勢および治療反応性に関してリウマチの炎症が強く、TNF阻害薬投与後の治療抵抗性も観察された。しかし結論を出すにはさらに大規模な比較を行う必要があると考えられた。このような成績およびAMED研究班で得られた研究結果も参考にHTLV-1陽性関節リウマチ患者の実臨床に携わっている医師に現在の情報を提供することを目的として、「HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引」を本邦ならびに世界的にも初めて作成した。この作成は日本リウマチ学会、日本HTLV-1学会の協力も得て行われ、現在の一般医療機関において有用かつ充分実施可能なものとなったと考えている。しかしいまだ十分なエビデンスが得られていない項目もあり、今後さらに研究をつづけ継続的に改訂を行い、より有用なものを目指している。

### 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の発症頻度が增大しているのか否か、また生物学低製剤をはじめとする免疫抑制・調整剤はそのリスクに影響するのか、効果はHTLV-1陰性者と変わらないのか、などは診療における重要な疑問である。この点を含めた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HTLV-1関節リウマチ患者における臨床的特徴、ウイルスマーカー等の検討を行い、また日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患実用化研究事業）(AMED) 委託事業研究班等との共同研究結果や文献的報告を参考に、「HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引」を作成することを目的とした。

### B．研究方法

1) 臨床的解析：宮崎大学医学部附属病院とその

関連病院を受診し同意を取得した関節リウマチ患者を対象とした。HTLV-1陽性関節リウマチ患者と陰性患者における背景因子、病勢マーカー、治療反応性について検討した。

#### 2) ウイルス学的検討

(1) 抗体測定： Chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA法・富士レビオ)を用いてHTLV-1抗体のスクリーニングを行い、陽性となった患者についてはウエスタンブロット法で確認を行った。抗体価はparticle agglutination assay (PA法・富士レビオ)を用いて、血清の段階希釈を行い、最終陽性倍率を抗体価とした。

(2) HTLV-1感染細胞数（プロウイルス量）の測定：患者末梢血のHTLV-1プロウイルス量をリアルタイムPCRを用い測定した。

(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 )HTLV-1陽性関節リウマチ患者の臨床的、ウイルス学的検討

HTLV-1陽性関節リウマチ患者ではHTLV-1陰性患者に比較して、有意に年齢が高く、炎症マーカーであるCRPや赤沈が上昇しており、DAS28-ESR、DAS28-CRPのような病勢を表すマーカーも高かった。またTNF阻害薬の一つであるエタネルセプトの投与を受けている患者の解析でも、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り、中止・変更率をアウトカムとしてみた場合に、治療抵抗性であることが示された。

さらにTNF阻害剤の投与を受けたHTLV-1陽性関節リウマチ患者のうち、経時的観察が可能であった患者について血清抗体価、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結果では、抗体価、プロウイルス量、可溶性IL-2レセプターに有意の変化はなく、少なくとも治療がATL発症リスクを上昇させる結果は認められなかった。

#### 2 )「HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引」の作成

AMED 委託事業「HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築」研究班(代表：岡山昭彦)との共同研究として、「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引」案を作成した。方法としては、AMED 研究で行われた臨床的、実験的解析結果の分析、またこれまでのHTLV-1 陽性者からのATLやHAM等の発症例の文献的検討を行い、バージョン1を作成した。その後、班員における検討会をへて、バージョン2を作成し、日本リウマチ学会評議員、日本HTLV-1学会診療委員会に内容の検討を依頼した。その結果得られたコメント等を盛り込んでバージョン3(報告書添付資料)を作成した。作成したものについては冊子体あるいは学会ホームページにおいて年度内の公表を予定している。また実際の診療現場である日本リウマチ学会教育認定施設へアンケート票と共に郵送し回答を得る予定である。

### D . 考察

HTLV-1陽性慢性炎症性疾患患者のなかでも患者数が多く、専門医療機関へのアンケートから情報提供の要望の大きい関節リウマチについて臨床的、

ウイルス学的検討を行い、文献的検討を加え、AMED研究班とも共同で「HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引」を作成した。

HTLV-1陽性関節リウマチ患者の特徴として、これまでの検討から、まずATLの発症危険性に関して、少なくともTNF阻害剤の投与を受けている患者を検討した結果では、抗体価、プロウイルス量、可溶性IL-2レセプターに有意の変化はなく、治療がATL発症リスクを上昇させる結果は認められなかった。しかしながら文献的にはバイオ製剤治療中にATL発症した症例報告があり、さらに長期的な検討が必要である。

HTLV-1陽性関節リウマチ患者の病勢および治療反応性に関しては治療前あるいは治療後に関しても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。TNF阻害薬投与後の治療抵抗性も観察された。しかしながら少数例の観察であり、さらに大規模な比較を行う必要があると考えられた。

このような成績およびAMED研究班で得られた研究結果も参考にHTLV-1陽性関節リウマチ患者の実臨床に携わっている医師に現在の情報を提供することを目的として、「HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引」を作成した。診療の手引としたのは、診療ガイドラインとするにはエビデンスレベルがいまだ不十分と考えたためである。しかし本手引に関しては、まず研究班班員より意見を集約し、その後作成した案を日本リウマチ学会、日本HTLV-1学会において検討いただき、内容の充実を図った。このことにより、現在の一般医療機関において有用かつ充分実施可能なものとするを担保できたと考える。

### E . 結論

HTLV-1陽性関節リウマチについて、臨床的、ウイルス学的検討を行い、文献的検討を加え、AMED研究班とも共同で「HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引」を作成した。これは本邦で初めて作成されたHTLV-1陽性難治性疾患患者の診療のための手引きであり、世界でも類がない。しかしいまだ十分なエビデンスが得られていない項目もあり、今後さらに研究をつづけ継続的に改訂を行い、最終的にガイドライン化することが望まれる。

### G . 研究発表

#### 【論文】

Ishida Y, Yukizaki C, Okayama A, Kataoka H. Glutathione As Preventive and Therapeutic Target of Adult T-Cell Leukemia /Lymphoma and Its Regulation by Carnosol, a Functional Food Ingredient. Nova Science Publishers, Inc. 2015;

127-144.

Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Naruse I, Yamagishi M, Nakashima M, Momose H, Araki K, Mizukami T, Mizusawa S, Okada Y, Ochiai M, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Nosaka K, Uchimaru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Satake M, Okayama A, Mochizuki M, Izumo S, Saito S, Itabashi K, Kamihira S, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Standardization of Quantitative PCR for Human T-cell Leukemia Virus Type 1 in Japan: A Collaborative Study. *J Clin Microbiol*. 2015. [Epub ahead of print]

#### 【学会発表】

梅北邦彦, 日高利彦, 岡山昭彦. ヒト T リンパ向性ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染は関節リウマチの病態を修飾し生物学的製剤の治療抵抗性に関与する. 第 112 回日本内科学会総会・講演会. アレルギー・膠原病 167. 2015. (4 月 10 日-12 日(10 日発表), 京都府京都市, みやこめっせ)

宮内俊一, 梅北邦彦, 岡山昭彦. リウマチ性疾患の診療における HTLV-1 感染の意義に関する診療実態調査. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会. ポスターセッション PS2-21 リウマチ性疾患の合併症 2 P2-234. 2015. (4 月 23 日-25 日(24 日発表), 愛知県名古屋市, 名古屋国際会館)

倉光球, 大隈和, 矢持忠徳, 山野嘉久, 長谷川寛雄, 上平憲, 岡山昭彦, 久保田龍二, 出雲周二, 成瀬功, 相良康子, 佐竹正博, 渡邊俊樹, 山口一成, 浜口功. HTLV-1 核酸検査の標準化および検出感度の検討: 多施設共同研究. 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会. Session 2 バイオマーカー O-10. 2015. (8 月 21 日-23 日(22 日発表), 東京都港区, 東京大学医科学研究所 1 号館講堂)

鴨居功樹, 岡山昭彦, 大野京子. ATL 関連眼疾患に関する診療の現状: 全国アンケート調査結果. 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会. Session 6 HAM 関連疾患 O-30. 2015. (8 月 21 日-23 日(23 日発表), 東京都港区, 東京大学医科学研究所 1 号館講堂)

梅北邦彦, 宮内俊一, 野村創, 梅木一美, 久保和義, 松田基弘, 河野彩子, 岩尾浩昭, 小村真央, 楠元規生, 高城一郎, 長友安弘, 日高利彦, 岡山昭彦. HTLV-1 感染による関節リウマチ病態の修飾機構の検討. 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会. Session 6 HAM 関連疾患 O-31. 2015. (8 月 21 日-23 日(23 日発表), 東京都港区, 東京大学医科学研究所講堂)

福元拓郎, 池辺詠美, 緒方正男, 長谷川寛雄, 岡山昭彦, 田中勇悦, 伊波英克. 当講座で樹立した ATL 患者末梢血由来細胞株の FACS 解析および HTLV-1 プロウイルスの挿入部位の特定とプロウイルスゲノム塩基配列の解読. 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会. ポスター発表 P-23. 2015. (8 月 21 日-23 日(23 日発表), 東京都港区, 東京大学医科学研究所 1 号館講堂)

Umekita K, Miyauchi S, Kubo K, Umeki K, Nomura H, Mao Komura M, Iwao K, Takajo I, Nagatomo Y, Toshihiko Hidaka T, Okayama A. IL-6 May Have an Important Role in the Resistance to Anti-TNF Therapies of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) Positive Rheumatoid Arthritis (RA) Patients; HTLV-1 Infected Cells Activate the Inflammatory Responses of RA Synovial Fibroblasts. 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. ACR Poster Session A 544. 2015. (November 6-11(8 presentation), Moscone Center, San Francisco)

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

# HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引 (Q&A) 案

version 151202

平成 27 年度厚生労働省科学研究費補助金  
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))  
「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」研究班

2015 年度日本医療研究開発機構委託研究 (難治性疾患実用化研究事業)  
「HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築」研究班

# 目次

## はじめに

### A. 概要

1. HTLV-1 とはどのようなウイルスか？
2. HTLV-1 により引き起こされる病気とは？
  - 1) ATL
  - 2) HAM
  - 3) HU あるいは HAU : HTLV-1 (関連) ぶどう膜炎
  - 4) 上記以外の関連が疑われている病気はどんなもの？
3. HTLV-1 感染はどのようなきっかけで見つかるか？
4. HTLV-1 陽性と判明している RA 患者さんが来院された場合にどうするか？
  - 1) 治療開始前に行うことは？

ATL や HAM が既に発症していないか確かめる  
治療開始前の HTLV-1 感染についての説明事項
  - 2) 治療中に注意すべきことは？
5. 今後の課題

### B. HTLV-1 陽性 RA についての (医師向け) Q & A

#### ■HTLV-1 についての一般的なこと

- Q: HTLV-1 とはどんなウイルスですか？
- Q: HTLV-1 はどのように感染しますか？
- Q: HTLV-1 感染はどんなきっかけで判明しますか？
- Q: HTLV-1 はどんな病気をおこしますか？
- Q: ATL とはどんな病気ですか？
- Q: HAM とはどんな病気ですか？
- Q: HU とはどんな病気ですか？
- Q: HTLV-1 感染の治療薬はありますか？
- Q: ATL、HAM、HU 発症予防薬がありますか？
- Q: HTLV-1 に感染していると一般日常生活で何か注意が必要ですか？

#### ■HTLV-1 と RA

- Q: RA 患者さんのうち HTLV-1 陽性者の頻度はどのくらいありますか？
- Q: HTLV-1 感染により RA が起こりますか？

Q: RA からの ATL・HAM・HU の発症の報告がありますか？

Q: RA 患者さんの診療開始前に全員に HTLV-1 抗体検査を行ったほうが良いですか？

Q: RA 患者さんのご家族に ATL・HAM・HU の患者さんがいますが、患者さんご本人に HTLV-1 の検査を勧めたほうが良いですか？

Q: HTLV-1 のウイルス量は測定できますか？

#### ■HTLV-1 抗体が陽性と判明している RA 患者さんが来院した場合

Q: HTLV-1 スクリーニング検査陽性の場合には確認検査が必要ですか？

Q: HTLV-1 陽性 RA には特別な症状や特徴がありますか？

Q: HTLV-1 陽性 RA 治療開始時に行う必要のある特別な検査がありますか？

Q: HTLV-1 陽性 RA 治療開始時には患者に特別な説明が必要ですか？

#### ■HTLV-1 陽性 RA 患者さんの抗リウマチ薬（生物学的製剤をふくむ）治療

Q: HTLV-1 感染は RA の治療結果に影響がありますか？

Q: HTLV-1 陽性 RA 患者さんには使ってはいけない薬剤がありますか？

Q: RA の治療による HTLV-1 感染の活性化がありますか？

Q: RA の治療で ATL・HAM・HU が起こりやすくなりますか？

Q: HTLV-1 陽性 RA 患者さんでは抗リウマチ薬の特別な副作用がありますか？

Q: RA 治療中に HTLV-1 抗体等の定期的検査が必要ですか？

Q: HTLV-1 陽性 RA の予後については患者さんにどのように説明すればよいですか？

## C. まとめ

## D. 資料

1. 参考文献
2. 参考となる資料、WEB サイト



## はじめに

本邦には約 70 万人と推測される関節リウマチ(RA)の患者さんがおられます。RA の診療は近年著しく進歩し、抗リウマチ薬、免疫抑制剤、生物学的製剤が積極的に治療薬として使われ、大きな成果を上げています。また、RA 治療において患者さんが B 型肝炎ウイルス陽性の場合や潜在性結核などの感染症を有する場合には、特段の注意が必要であることが判明し、治療のガイドラインも作成されています。

一方、日本に感染者が多い HTLV-1(ヒト T リンパ向性ウイルス 1 型 human T-lymphotropic virus type 1 あるいはヒト T 細胞白血病ウイルス human T-cell leukemia virus type I とよばれますが、同じものです)は、T リンパ球に感染するウイルスであり、ほとんどの感染者は無症状ですが、一部の方は後に述べるように重篤な疾患を発症することがあります。1980 年代に 120 万人と推測された HTLV-1 陽性者は 20 年後にもあまり減少せず、現在本邦に約 108 万人存在すると推定されています<sup>1)</sup>。このため一般の疾患で診療を受けている患者さんの中にも HTLV-1 陽性者が多数いると推測され、RA 患者さんのなかにも HTLV-1 陽性者がいることが判明しています。しかし、そのような HTLV-1 陽性 RA 患者さんの診療にどのような注意が必要かということに関しては明確なガイドライン等は現在ありません。

このような状況の下、「RA 患者さんが HTLV-1 陽性である場合の診療に特別な配慮が必要であるか否か」という疑問について、厚生労働省科学研究補助金事業・日本医療研究開発機構委託研究として検討中です。平成 25 年度に全国の RA 専門医にご協力いただいてアンケート調査を行ったところ、たくさんの疑問やご意見が寄せられました。

本小冊子は、現時点での情報を Q&A の形でまとめ、HTLV-1 陽性 RA 患者さんを診療されておられる医師に提供することを目的として作成しました。いまだ結論が出ていない点が多く不完全なものですが、今後さらにエビデンスを積み重ね、将来的には診療ガイドラインが作成できるよう努力したいと考えています。

## A. 概要

### 1. HTLV-1 とはどのようなウイルスか？<sup>2)</sup>

HTLV-1 は C 型レトロウイルスであり、主に CD4 T リンパ球へ感染します。感染すると細胞のゲノムにウイルス遺伝子が組み込まれ、プロウイルスとして感染細胞中に長期にわたり存在・維持されます（持続感染）。主な感染経路は母乳を介した母子感染と配偶者間感染です。1986 年以前には輸血を介した感染も存在しましたが、現在は献血された血液の HTLV-1 抗体スクリーニング検査によって新たな感染の危険性はほとんどないと考えられています。

B 型肝炎ウイルスなどと異なり、HTLV-1 陽性者の末梢血液中には、感染リンパ球は存在しますが、血清（血漿）中にはほとんどウイルスを検出できません。このため HTLV-1 感染者の診断は、ウイルスそのものの検出ではなく、通常、HTLV-1 に対する抗体の検出によって行われます。すなわち検査で HTLV-1 抗体陽性であれば HTLV-1 に感染していることを意味します。一度感染すると自然にウイルスが消失することはないと考えられており、終生感染が持続します。HTLV-1 陽性者の末梢血液リンパ球からは PCR 法（保険未適応）により HTLV-1 の遺伝子を検出することができます。

HTLV-1 感染が原因となって発症する疾患の主なものは、ATL（成人 T 細胞白血病 adult T-cell leukemia あるいは成人 T 細胞白血病・リンパ腫 adult T-cell leukemia-lymphoma と呼ばれますが同じものです）、HAM（HTLV-1 関連脊髄症 HTLV-1 associated myelopathy）、HU あるいは HAU（HTLV-1 ぶどう膜炎 HTLV-1 uveitis あるいは HTLV-1 関連ぶどう膜炎 HTLV-1 associated uveitis と呼ばれますが同じものです）です。しかし、HTLV-1 感染者のうち実際に上記の疾患を発症するのはごく一部であり、大半の方は生涯症状無く過ごされます。

無症状の HTLV-1 感染者を無症候性 HTLV-1 キャリアと呼び、最新の調査では本邦に約 108 万人存在すると推定されています（図 1 参照<sup>1)</sup>。無症候性キャリアは男性よりも女性、若年者よりも高齢者に頻度が高く、国内の分布は西高東低であり、特に九州・沖縄地方に多く存在します。ただし最近、大都市圏で感染者が増加傾向にあることが判明しています。

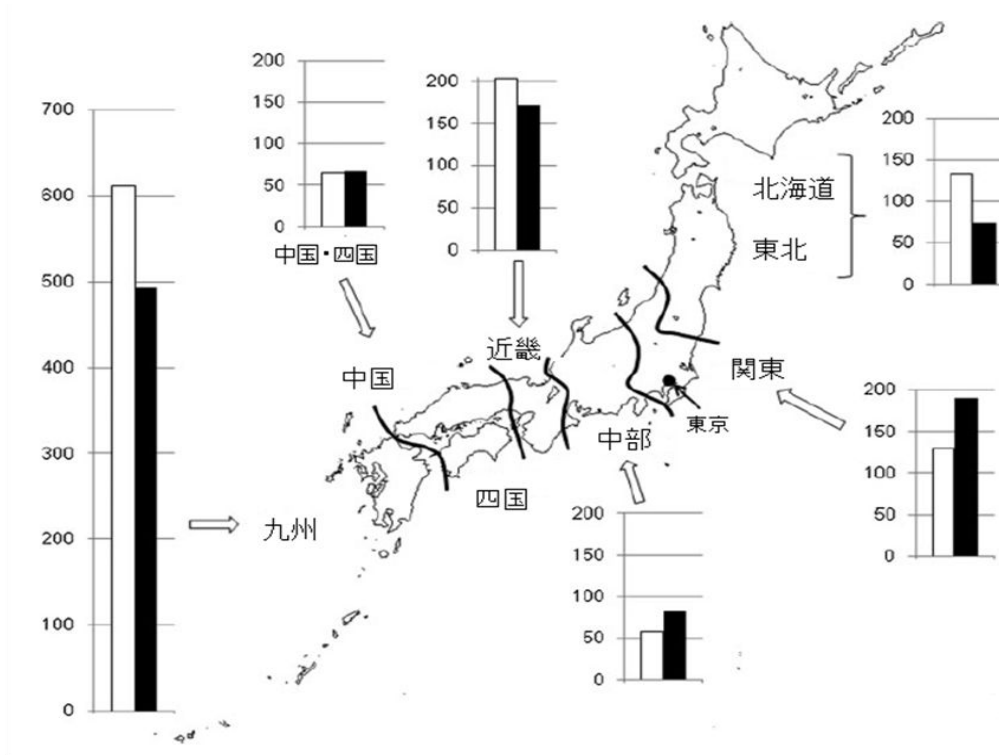


図1: 献血データを基にしたHTLV-1陽性者の地域別陽性率の推定(20年間の変化)  
 白い棒グラフは1988年、黒い棒グラフは2006-2007年の陽性率を示す。単位(1000人)。  
 Satake M. et al. J Med Virol. 2012(文献1) より著者の許可を得て変更、転載

## 2 . HTLV-1 により引き起こされる病気とは？

### 1 ) ATL (成人 T 細胞白血病 adult T-cell leukemia **あるいは成人 T 細胞白血病・リンパ腫 adult T-cell leukemia-lymphoma**)<sup>3)</sup>

成熟 T 細胞由来で白血化する事の多いリンパ腫であり、主に乳児期以前に母児間で HTLV-1 に感染したキャリアから発症すると考えられています。HTLV-1 キャリアが ATL を発症する危険率は、成人では年間 1000 人に一人、生涯においては 5%程度と考えられています。男性にやや多く、日本での発症年齢の中央値は 67 歳であり、40 歳未満での発症は稀です。症状としては、リンパ節腫脹、肝脾腫、皮膚病変が多く、末梢血液に特徴的な異常リンパ球が出現し、高カルシウム血症、日和見感染症などの合併がみられます。抗がん剤による治療に抵抗性で予後不良です。

### 2 ) HAM (HTLV-1 **関連脊髄症 HTLV-1 associated myelopathy**)<sup>4)</sup>

慢性進行性の痙性脊髄麻痺を示す疾患です。ATL と異なり、女性に多く、母子感染のみならず、輸血、性交渉のいずれの感染後においても発症します。しかし輸血後発症は 1986 年以降、赤十字血液センターの HTLV-1 抗体スクリーニングにより、発生がなくなると考えられています。発症年齢は 30～50 歳代が多く、年間にキャリア数万人に 1 人程度発症すると推定されています。症状は一般に緩徐進行性の両下肢痙性不全麻痺で、下肢筋力低下と歩行障害を示します。排尿困難、頻尿、便秘などの膀胱直腸障害は病初期よりみられます。進行例では下半身の発汗障害、起立性低血圧、インポテンツなども認められます。感覚障害は軽度で、しびれ感や痛みなど自覚的なものが多いです。治療として副腎皮質ホルモン剤（ステロイド剤）やインターフェロン  $\alpha$  が用いられ、一定の症状改善が得られています。基本的に生命予後は良好ですが、生活に大きな支障をきたします。

### 3 ) HU **あるいは HAU (HTLV-1 ぶどう膜炎 HTLV-1 uveitis **あるいは HTLV-1 関連ぶどう膜炎 HTLV-1 associated uveitis**)**<sup>5)</sup>

HTLV-1 感染が原因で生じる眼内の炎症（ぶどう膜炎）です。女性に多く、主に成人に発症しますが小児に発病することもあります。飛蚊症（目の前に虫やゴミが飛んでいるようにみえる）、霧視（かすんでみえる）、眼の充血、視力の低下などを両眼、あるいは片眼に急に生じて発病します。本症で失明する症例は極めて稀です。治療としてステロイド剤の点眼あるいは内服が有効ですが、約半数の患者さんに再発がみられます。

#### 4) 上記以外の関連が疑われている病気にはどんなものがあるか？

シェーグレン症候群のような膠原病、慢性呼吸器疾患、慢性皮膚疾患等との関連が報告されています。HTLV-1 が関節炎の原因となるという報告もあります。しかし、これらの疾患における HTLV-1 感染の全国的な頻度や疾患とのかかわりについては結論がまだ得られていません。

### 3 . HTLV-1 感染はどのようなきっかけで見つかるか？

RA の症状で来院された患者さんに対して、RA の診療の場で HTLV-1 抗体を全例測定するという事は一般的ではありません。しかし RA 患者さんのほうから、HTLV-1 陽性であることを主治医にお話しになる場合があると考えられます。RA 患者さんが HTLV-1 陽性を知るきっかけとなるのは、RA 発症前・後に以下の様な理由で HTLV-1 抗体検査を受けた場合が考えられます。

ATL、HAM、ぶどう膜炎などの疾患を疑われ、検査を受けた。

ご家族に上記の様な疾患があり検査を希望した（現在、多くの都道府県では保健所などで無料の HTLV-1 抗体検査を受けることが可能です）。

妊婦検診（現在、母子感染予防のため、妊婦さんには公費補助のもと HTLV-1 抗体スクリーニング検査が産婦人科において勧められています）。

献血（献血者には HTLV-1 抗体スクリーニング検査が行われ、結果が通知されます）。

ただし通常の酵素抗体法等の HTLV-1 抗体スクリーニング検査が陽性であっても、ただちに HTLV-1 に感染していることを意味しません。HTLV-1 抗体スクリーニング検査では偽陽性が少なからず存在します<sup>6)</sup>。このためウエスタンブロット法等の 2 次検査で確認することが勧められます。特に九州・沖縄以外の地域では、スクリーニング検査が陽性であっても、偽陽性のほうが多いほどです。確認検査としてウエスタンブロット法は HTLV-1 陽性者では保険適応であり、外注検査として行うことが可能です。

## 4 .HTLV-1 陽性と判明している RA 患者さんが来院された場合にどうするか？

### 1) 治療開始前に行うことは？

RA の診断が確定し、これから治療を開始しようとする患者さんが、何らかの理由で HTLV-1 陽性であることが判明している場合、以下の様な注意を行うことが勧められます。

#### ATL、HAM、HU を疑う所見がないか？

HTLV-1 陽性が判明した理由が ATL、HAM、HU 等の疾患を疑われ（上記 3 - ）診断が確定していれば、検査された医療機関で既に診療が開始されていると思われます。しかし、それ以外の理由（上記 3 - 、 、 ）で HTLV-1 陽性と判明していた場合、RA の治療開始前に ATL、HAM、HU を疑う臨床所見がある場合は、それぞれ血液内科、神経内科、眼科に相談を行います。

ATL を疑う所見としては、持続する発疹やリンパ節腫脹などの病歴・身体診察、末梢血液検査の白血球分類でリンパ球の増多や異常リンパ球の出現などがあります。

HAM については、歩行障害（歩行時の足のもつれ、足の脱力感）や排尿障害（尿の回数が多くなったり、逆に尿の出が悪くなったりなど）、排便障害（便をうまく出せないなど）、神経学的診察で腱反射の亢進、下肢痙性不全麻痺などがあります。

HU では通常、飛蚊症（目の前に虫やゴミが飛んでいるように見える）や霧視（かすんで見える）、あるいは視力の低下などがみられます。

#### RA の治療開始前の HTLV-1 感染についての説明事項

ATL、HAM、HU が発症していない HTLV-1 陽性者に対しても、治療開始前に HTLV-1 感染について説明することが望ましいと考えられます。もっとも重要な点は、RA に対する薬物治療を行うにしろ、行わないにしろ、HTLV-1 陽性者は一定の確率で ATL、HAM、HU を発症するおそれがあるということです。特に ATL の発症率は年間 1000 人に 1 人と低率ですが<sup>3)</sup>、年齢が上昇するにつれて累積リスクは上昇するため、診療が長期に及ぶ RA では、治療の有無にかかわらず ATL の発症の危険性があることを患者さんに理解していただくことが重要です。

また、ATL、HAM、HU の症状を説明し、そのような症状が診療開始後に出現した場合は、すみやかに主治医に報告するか、専門医に相談するようにお勧めします。HTLV-1 と疾患

については、わかりやすい言葉で説明した一般向けパンフレット（D 資料参照：「よくわかる詳しくわかる HTLV-1」）、医師向けパンフレット（D 資料参照：「HTLV-1 キャリア指導の手引」）もありますのでご活用ください。

RA に対する薬物治療が ATL、HAM、HU の発症リスクを上昇させるかどうかは現在のところわかっていません。また HTLV-1 陽性 RA では、RA に対する薬物治療効果が HTLV-1 陰性 RA と異なるかどうか、いまだ結論が出ていません。さらに検討を進める必要のある課題です。

## 2) RA 治療中に注意すべきことは？

### RA 治療の一般的な注意

HTLV-1 陽性であっても、現在のところ使用できない抗リウマチ薬等はなく、通常の RA 治療を行って構いません。もちろん HTLV-1 感染の有無にかかわらず、病勢評価、薬剤の副作用、感染症対策など RA 診療に必須の項目について注意をしながら診療を行います。

### HTLV-1 関連疾患（ATL、HAM、HU）に関する注意

RA 治療の一般的注意に加え 4-1)- に挙げた様な ATL、HAM、HU を疑う所見についても注意をはらいます。治療開始前にこのような病状について説明し、病状が出現した場合は速やかに主治医に伝えるよう説明しておく和良好的と思います。疑わしい所見が出現した場合は専門医に相談します。



## 5 . 今後の課題

HTLV-1 陽性 RA 患者さんの病態や予後が陰性者と異なるかどうか、特に ATL の発症危険率が高いのか、RA の治療効果が異なるのか、薬剤によって違いがあるのか、日和見感染を起こしやすくなるか、等の疑問については、いくつかの小規模研究の結果があるものの、現時点では明確な結論はありません。このため、現在のところ HTLV-1 感染に配慮しながらも、通常の RA 治療を行って良いと考えられます。

今後の研究の発展により、もし HTLV-1 陽性 RA 患者さんは陰性 RA 患者さんに比して治療効果や予後に差があり、特定の薬剤では効果や副作用が異なるようであれば、将来 RA 患者さんの治療開始前に、結核や B 型肝炎と同じように HTLV-1 のスクリーニング検査が必要となると考えられます。しかし、現時点では検査を推奨する様な十分なエビデンスは得られていません。

あるいは、研究の進展により HTLV-1 が陽性であっても、RA の治療には影響がなく、また ATL や HAM の発症についても無症候性キャリアと同程度の注意を行うだけで良い、というエビデンスが得られるかもしれません。

今後、研究をさらに進め、その成果を RA 診療に携わっておられる医師と治療を受けておられる患者さんへ還元したいと思います。

## B. HTLV-1 陽性 RA についての Q & A (医師向け)

### ■HTLV-1 についての一般的なこと

#### Q: HTLV-1 とはどんなウイルスですか？<sup>2)</sup>

A: HTLV-1 (ヒト T リンパ向性ウイルス 1 型 human T-lymphotropic virus type 1 あるいはヒト T 細胞白血病ウイルス human T-cell leukemia virus type I) は C 型レトロウイルスであり、主に CD4T リンパ球へ感染します<sup>2)</sup>。感染すると細胞のゲノムにウイルス遺伝子が組み込まれ、プロウイルスとして感染細胞中に長期にわたり存在・維持されます (持続感染)。感染者の末梢血中には感染リンパ球は存在しますが、B 型肝炎ウイルスなどと異なり、血清 (血漿) 中にはほとんどウイルスを検出できません。このため HTLV-1 感染者の診断は、ウイルスそのものの検出ではなく、通常、HTLV-1 に対する抗体の検出によって行われます。一度感染すると自然にウイルスが消失することはないと考えられており、終生感染が持続します。

無症状の HTLV-1 感染者を無症候性 HTLV-1 キャリアと呼び、最新の調査では本邦に約 108 万人存在すると推定されています<sup>1)</sup>。無症候性キャリアは男性よりも女性、若年者よりも高齢者に頻度が高く、国内の分布は西高東低であり、特に九州・沖縄地方に多く存在しますが、最近大都市圏での増加があることが判明しています。

HTLV-1 感染が原因となって発症する疾患の主なものは、ATL (成人 T 細胞白血病 adult T-cell leukemia あるいは成人 T 細胞白血病・リンパ腫 adult T-cell leukemia-lymphoma)、HAM (HTLV-1 関連脊髄症 HTLV-1 associated myelopathy)、HU あるいは HAU (HTLV-1 ぶどう膜炎 HTLV-1 uveitis あるいは HTLV-1 関連ぶどう膜炎 HTLV-1 associated uveitis) です。しかし HTLV-1 感染者のうち実際に上記の疾患を発症するのはごく一部であり、大半の方は生涯症状無く過ごされます。

HTLV-1 陽性者の末梢血液リンパ球からは PCR 法によりゲノムに組み込まれた HTLV-1 遺伝子を検出することができます。一般に定量的に HTLV-1 遺伝子を測定したものをプロウイルス量と言い、コピー数として表現します。プロウイルス量は HTLV-1 感染細胞数を意味すると考えられ、これが高いことは ATL 発症の危険因子であるという報告があります<sup>7)</sup>。ただし現在のところ HTLV-1 検出のための PCR 法は保険適応になっていません。

#### Q: HTLV-1 はどのように感染しますか？

A: HTLV-1 の感染力はきわめて弱く、主な感染経路は母乳を介した母児感染、配偶者間感染です。また 1986 年以前には輸血を介した感染も存在しましたが、日本赤十字血液センターでの HTLV-1 スクリーニングにより現在はなくなったと考えられています。感染が起こるのは授乳や性行為に限られるとされており、通常的生活（握手、お風呂の共有、鍋物を一緒に食べる、など）で HTLV-1 が感染することはありません。

**Q: HTLV-1 感染はどんなきっかけで判明しますか？**

A: 疾患を発症していない HTLV-1 陽性者には特別な症状はありません。このため以下のような機会に抗体検査を受けた場合に判明することが多いと考えられます。

ATL、HAM、ぶどう膜炎などの疾患を疑われ、検査を受けた。

ご家族に上記のような疾患があり、検査を希望した（現在、多くの都道府県では保健所などで無料の HTLV-1 抗体検査を受けることが可能です）。

妊婦検診（母子感染予防のため、現在妊婦さんには公費補助のもと HTLV-1 抗体スクリーニング検査が産婦人科において勧められています）。

献血（献血希望者には HTLV-1 抗体スクリーニング検査が行われ、結果が通知されます）。

**Q: HTLV-1 はどんな病気をおこしますか？**

A: HTLV-1 感染が原因となって発症する疾患としては、成人 T 細胞白血病・リンパ腫（adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL）、HTLV-1 関連脊髄症（HTLV-1 associated myelopathy: HAM）、HTLV-1 ぶどう膜炎（HTLV-1 uveitis: HU）が知られています。これらの疾患すべてをあわせると、生涯発症率はおおよそ 5%と推測されています。

**Q: ATL とはどんな病気ですか？<sup>3)</sup>**

A: 成熟 T 細胞由来で白血化しやすいリンパ腫であり、主に乳児期以前に母児間で HTLV-1 に感染したキャリアから発症すると考えられています。HTLV-1 キャリアが ATL を発症する危険率は、成人では年間 1000 人に 1 人、生涯においては 5%程度と考えられています。男性にやや多く、日本での発症年齢の中央値は 67 歳であり、40 歳未満での発症は稀です。症状としてはリンパ節腫脹、肝脾腫、皮膚病変が多く、末梢血液に異常リンパ球が出現し、高カルシウム血症、日和見感染症などの合併がみられます。抗がん剤による治療に抵抗性で予後不良です。

**Q: HAM とはどんな病気ですか？<sup>4)</sup>**

A: 慢性進行性の痙性脊髄麻痺を示す疾患です。ATL と異なり、女性に多く、母子感染のみならず、輸血、性交渉のいずれの感染後においても発症します。しかし輸血後発症は 1986 年以降、赤十字血液センターの HTLV-1 スクリーニングによりなくなったと考えられています。発症年齢は 30～50 歳代が多く、年間にキャリア数千人に 1 人程度発症すると推定されています。症状は一般に緩徐進行性の両下肢痙性不全麻痺で、下肢筋力低下と歩行障害を示します。排尿困難、頻尿、便秘などの膀胱直腸障害は病初期よりみられます。進行例では下半身の発汗障害、起立性低血圧、インポテンツなども認められます。感覚障害は軽度で、しびれ感や痛みなど自覚的なものが多いです。治療として副腎皮質ホルモン剤（ステロイド剤）やインターフェロン  $\alpha$  が用いられ、一定の症状改善が得られています。基本的に生命予後は良好ですが、生活に大きな支障をきたします。

**Q: HU とはどんな病気ですか？<sup>5)</sup>**

A: HTLV-1 感染が原因で生じる眼内の炎症（ぶどう膜炎）です。女性に多く、主に成人に発症しますが小児に発症することもあります。飛蚊症（目の前に虫やゴミが飛んでいるように見える）、霧視（かすんでみえる）、眼の充血、視力の低下などを両眼、あるいは片眼に急に生じて発症します。本症で失明する症例は極めて稀です。治療としてステロイド剤の点眼あるいは内服が有効ですが、約半数の患者さんに再発がみられます。

**Q: HTLV-1 感染の治療薬はありますか？**

A: 現在のところ、HTLV-1 感染を直接治療する薬剤（抗ウイルス薬）はありません。

**Q: ATL、HAM、HU 発症予防薬がありますか？**

A: 現在のところ、HTLV-1 陽性者から ATL、HAM、HU の発症を予防する方法はありません。

**Q: HTLV-1 に感染していると一般日常生活で何か注意が必要ですか？**

A: HTLV-1 は日常生活では感染しないため、性交渉を除き、他人に感染させないための特別な注意は必要ありません。また他人に自分が HTLV-1 陽性であることを知らせる必要もありません。ATL、HAM、HU の発症を予防するための特別な注意はありません。

ん。

## ■HTLV-1 と RA

### Q: RA 患者さんのうち HTLV-1 陽性者の頻度はどのくらいありますか？

A: HTLV-1 陽性者は国内に約 108 万人存在すると報告されており、これは人口の約 1%となるため、RA 患者さんにおいても 1%程度が HTLV-1 陽性と推定されます。しかし、地域差が大きく、九州、沖縄では頻度が高く、高齢者では陽性率が高いことが知られています。さらに長崎県における疫学研究では RA 患者さんの HTLV-1 陽性率が一般集団に比して 2-3 倍高かったことが報告されています<sup>8)</sup>。

### Q: HTLV-1 感染により RA が起こりますか？

A: RA の発症には遺伝的素因や感染症等、様々な要因が報告されています。HTLV-1 が関節炎の要因の一つである可能性は報告されていますが<sup>9)</sup>、現在のところ HTLV-1 感染が直ちに RA を引き起こすとは考えられていません。

### Q: RA からの ATL、HAM、HU の発症の報告がありますか？

A: 治療中の RA 患者さんから ATL が発症したという症例報告はあります<sup>10)</sup>。また平成 25 年度に行った HTLV-1 感染と RA 診療に関する全国調査においても ATL、HAM の発症例が報告されています。このため一定頻度で RA 患者さんの中からも HTLV-1 関連疾患が発症していると考えられます。しかしながら、ATL、HAM、HU の大半は、RA に罹患していない一般集団の HTLV-1 陽性者から発症します。RA が合併していると ATL、HAM、HU の発症頻度が増加するかどうかについて現時点ではお答えできるエビデンスはありません。

### Q: RA 患者さんの診療開始前に全員に HTLV-1 抗体検査を行ったほうが良いですか？

A: 現時点では HTLV-1 感染の有無によって RA の診療内容を変更する必要があるかどうか判明していません。このため RA 患者さんすべてに HTLV-1 抗体検査を行う必要があるというエビデンスはありません。しかし今後の研究の進捗によっては考え方が変更される可能性があります。

### Q: RA 患者さんのご家族に ATL、HAM、HU の患者さんがいますが、患者さんご本人に

## HTLV-1 の検査を勧めたほうが良いですか？

A: 現在のところ、HTLV-1 感染を直接治療する薬剤（抗ウイルス薬）や ATL、HAM、HU 発症を予防する方法は知られていません。また HTLV-1 感染の有無により RA 診療内容を変更する必要もないため、積極的に HTLV-1 抗体検査を行うことを勧めるエビデンスはありません。

## Q: HTLV-1 のウイルス量は測定できますか？

A: HTLV-1 は陽性者のリンパ球のゲノムにウイルス遺伝子が組み込まれ、プロウイルスとして存在・維持されます。B 型肝炎ウイルスなどと異なり、血清（血漿）中にはほとんどウイルスを検出できません。そのかわりに、HTLV-1 陽性者の末梢血液リンパ球からは PCR 法により HTLV-1 遺伝子を検出することが可能です。定量的に HTLV-1 遺伝子を測定したものをプロウイルス量と言い、コピー数として表現します。プロウイルス量は一般に HTLV-1 感染細胞数を意味すると考えられます。HTLV-1 のプロウイルス量測定は PCR 法を用いて可能ですが、まだ保険適応となっておりません。何らかの理由で特に測定が必要な場合や患者さんに希望がある場合は、HTLV-1 陽性者の大規模疫学研究組織である JSPFAD（Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development）<http://www.htlv1.org/index.html> に参加している医療機関に紹介し、研究として測定することが可能です。

## ■HTLV-1 抗体が陽性と判明している RA 患者さんが来院した場合

### Q: HTLV-1 スクリーニング検査陽性の場合には確認検査が必要ですか？

A: HTLV-1 感染を調べる主な方法としては、抗体スクリーニング検査、抗体確認検査、PCR 法があります。通常抗体スクリーニング検査として EIA 法、CLIA 法、CLEIA 法、粒子凝集法等が行われています。スクリーニング陽性であった場合は、確認検査（2 次検査）としてウエスタンブロット法が行われます。患者さんから HTLV-1 陽性である旨申告があった場合は、確認検査も行われているかどうかを伺うことが勧められます。確認検査が行われていない場合、または、はっきりしない場合は患者さんの同意をいただいたうえで確認検査を行うことが勧められます。これは特に HTLV-1 陽性者の少ない地域では、スクリーニング検査陽性の場合であっても、高い確率で偽陽性が報告されているためです<sup>6)</sup>。HTLV-1 抗体確認検査としてウエスタンブロット法は HTLV-1 抗体陽性者では保険適応であり、外注検査として行うことが可能です。PCR 法による HTLV-1 遺伝子の検出は保険適応となっておりません。

**Q: HTLV-1 陽性 RA には特別な症状や特徴がありますか？**

A: これまでのところ HTLV-1 陽性 RA と陰性 RA の間に臨床的な違いがあるかどうかと  
いうことに関しては、小規模の症例対照研究しかなく<sup>11)</sup>、さらに検討が必要です。1990  
年代から HTLV-1 関連関節炎(HTLV-1 associated arthropathy, HAAP)という概念が  
報告されていますが<sup>9)</sup>、HTLV-1 陽性 RA との異同については明確ではありません。

**Q: HTLV-1 陽性 RA 治療開始時に行う必要のある特別な検査や注意がありますか？**

A: HTLV-1 抗体の確認検査が行われていなければ、まだ HTLV-1 感染が確定ではないため、  
患者さんの同意をいただいて2次(確認)検査(ウエスタンブロット法)を行うこと  
が勧められます。

また ATL、HAM、HU を疑う臨床所見がある場合は、それぞれ血液内科、神経内  
科、眼科に相談を行います。ATL を疑う所見としては、持続する発疹やリンパ節腫脹  
などの病歴・身体診察、末梢血液検査の白血球分類でリンパ球の増多や異常リンパ球  
の出現などがあります。HAM については、歩行障害(歩行時の足のもつれ、足の脱力  
感)や排尿障害(尿の回数が多くなったり、逆に尿の出が悪くなったりなど)、排便  
障害(便をうまく出せないなど)、神経学的診察で腱反射の亢進、下肢痙性不全麻痺な  
どがあります。HU では通常、飛蚊症(目の前に虫やゴミが飛んでいるように見える)  
や霧視(かすんで見える)、あるいは視力の低下などがみられます。

**Q: HTLV-1 陽性 RA 治療開始時には、患者さんに特別な説明が必要ですか？**

A: HTLV-1 感染が RA 治療の効果や副作用にどのように影響するかどうかはまだわかっ  
ていません。また RA の罹患やその治療が ATL、HAM、HU の発症リスクを変化させ  
るかどうか不明です。しかし、HTLV-1 陽性者である限り、RA の合併や治療の有無  
にかかわらず、一定の確率で ATL、HAM、HU が発症する可能性を有しています。こ  
のことに患者さんをご存じない場合は、治療前に説明することが望ましいと思  
われます。

**■HTLV-1 陽性 RA 患者さんの抗リウマチ薬(生物学的製剤をふくむ)治療**

**Q: HTLV-1 感染は RA の治療結果に影響がありますか？**

A: これまでのところ、HTLV-1 陽性 RA と陰性 RA で治療効果を比較した研究は、小規  
模症例対照研究のみしかありません<sup>11)</sup>。HTLV-1 感染が RA の治療効果や副作用に影  
響するかどうかについてはさらに検討が必要ですが、現在のところ通常の RA 治療を

行って良いと考えられます。

**Q: HTLV-1 陽性 RA 患者さんに使ってはいけない薬剤がありますか？**

A: 現在のところ、HTLV-1 感染により特定の薬剤による RA の治療効果や副作用が変化するというエビデンスはありません（さらに検討が必要な課題となっています）。このため、現在のところ HTLV-1 陽性を理由に使用できない薬剤はありません。

**Q: RA の治療によって HTLV-1 感染が活性化することがありますか？**

A: RA の治療によって HTLV-1 に感染しているリンパ球にどのような変化が起こるかはわかっていません。現時点では B 型肝炎ウイルス陽性者の抗リウマチ治療などで報告されているウイルスの再活性化、de novo 肝炎の発症に相当するような HTLV-1 感染の事例の報告はありません。

**Q: RA の治療で ATL、HAM、HU が起こりやすくなりますか？**

A: 現時点では、HTLV-1 陽性 RA 患者さんに治療を行うことで ATL、HAM、HU の発症リスクが上昇するエビデンスはなく、小規模研究では感染細胞数（プロウイルス量）等の変化もみられていません<sup>12)</sup>。今後さらに検討が必要です。

**Q: HTLV-1 陽性 RA 患者さんでは抗リウマチ薬の特別な副作用がありますか？**

A: HTLV-1 感染により、特定の薬剤による RA の副作用が変化することを示すエビデンスはありません。さらに検討が必要な課題となっています。

**Q: RA 治療中に HTLV-1 抗体等の定期的検査が必要ですか？**

A: 現時点で、HTLV-1 感染 RA 患者さんの治療中に HTLV-1 のウイルスマーカー（抗体価やウイルス量）の測定が必要であるというエビデンスはありません。しかし、一定の確率で ATL、HAM、HU を発症することがあることを意識し、リンパ節腫大や発疹、神経症状や眼症状などに注意し、末梢血液像でのリンパ球増多、異型リンパ球の出現、乳酸脱水素酵素(LD)の増加などに注意を払うことが勧められます。ATL、HAM、HU の発症を疑う場合は、それぞれの専門家に相談されることをお勧めします。

**Q: HTLV-1 陽性 RA の予後について、患者さんにはどのように説明すればよいですか？**



A: 現時点では、HTLV-1 陽性であることで RA の予後が HTLV-1 陰性の患者さんと異なることを示唆するエビデンスはありません。このため、HTLV-1 陽性と RA の予後についての特別な説明はありません。

## C. まとめ

- 1) 現時点で、RA 診療開始時に HTLV-1 抗体スクリーニングを積極的に行うことを支持するエビデンスはありません。また HTLV-1 陽性であることを理由に使用できない薬剤はなく、通常の RA 診療を行って良いと考えられます。
- 2) すでに HTLV-1 陽性が判明している RA 患者さんが来院した場合は、治療開始前に以下のようなチェックを行うことが好ましいと思われます（図 2）。

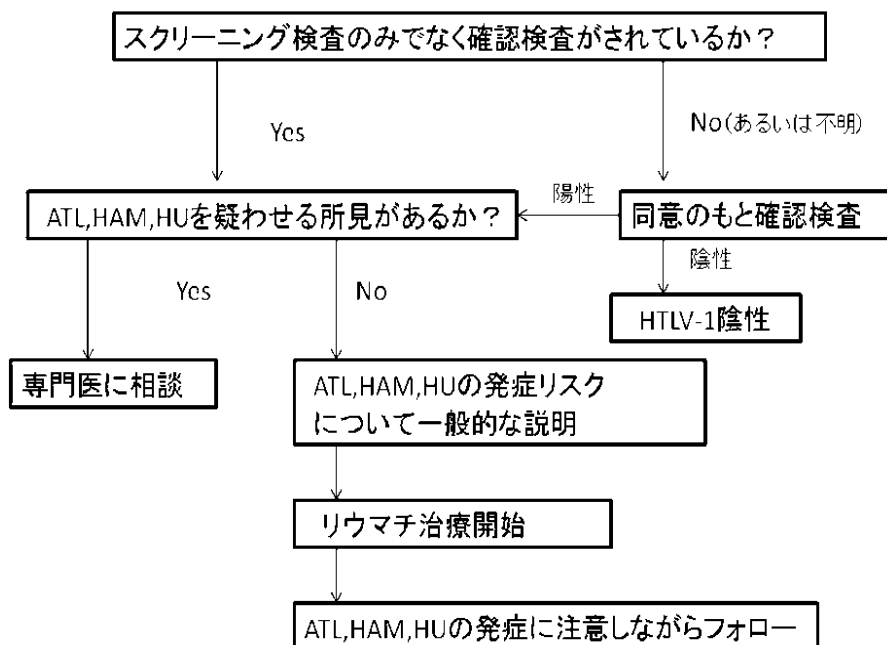
HTLV-1 抗体陽性がスクリーニング検査のみでなく、ウエスタンブロット法などの 2 次検査で確認されているかどうか確かめます。2 次検査が行われていない場合は偽陽性の可能性があります。

抗体陽性と確認された場合、症状や身体所見、簡単な検査で ATL、HAM、HU の発症が疑われる場合は専門医に相談します。

RA 治療の有無にかかわらず、今後一定の確率で ATL、HAM、HU などが発症してくる可能性があることを、必要に応じて専門医の助けも借りて、説明しておくことが望ましいと思われます。

- 3) RA 治療は年余にわたるため、治療期間を通じて、通常の RA の評価に加えて、ATL、HAM、HU などの HTLV-1 関連疾患の発症についても注意を払います。

### HTLV-1陽性RA患者来院時のフローチャート



## D. 資料

### ■参考文献

- 1) Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol.* 2012;84:327-35.
- 2) Watanabe T. Current status of HTLV-1 infection. *Int J Hematol.* 2011;94:430-4.
- 3) Tsukasaki K, Tobinai K. Human T-cell lymphotropic virus type I-associated adult T-cell leukemia-lymphoma: new directions in clinical research. *Clin Cancer Res.* 2014;20:5217-25.
- 4) Yamano Y, Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front Microbiol.* 2012; 3:389.
- 5) Kamoi K, Mochizuki M. HTLV infection and the eye. *Curr Opin Ophthalmol.* 2012;23:557-61.
- 6) Ishihara K, Inokuchi N, Tsushima Y, Tsuruda K, Morinaga Y, Hasegawa H, Yanagihara K, Kamihira S. Relevance of molecular tests for HTLV-1 infection as confirmatory tests after the first sero-screening. *J Immunoassay Immunochem.* 2014;35:74-82.
- 7) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaru K, Ki-Ryang Koh, Ogata M, Kikuchi H, Sagara Y, Uozumi K, Mochizuki M, Tsukasaki K, Saburi Y, Yamamura M, Tanaka J, Moriuchi Y, Hino S, Kamihira S, and Yamaguchi K, for the Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development investigators. Human T-cell Leukemia virus type 1 (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV 1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood.* 2010; 116: 1211-9.
- 8) Eguchi K, Origuchi T, Takashima H, Iwata K, Katamine S, Nagataki S. High seroprevalence of anti-HTLV-I antibody in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996;39:463-66.
- 9) Nishioka K, Maruyama I, Sato K, Kitajima I, Nakajima Y, Osame M. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. *Lancet.* 1989; 25:441.

10) Nakamura H, Ueki Y, Saito S, Horai Y, Suzuki T, Naoe T, Eguchi K, Kawakami A. Development of adult T-cell leukemia in a patient with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Intern Med.* 2013;52:1983-6.

11) 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 biologic agents in human T lymphotropic virus type I-positive patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66:788-92.

12) Umekita K, Umeki K, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Kusumoto N, Takajo I, Nagatomo Y, Okayama A. Use of anti-tumor necrosis factor biologics in the treatment of rheumatoid arthritis does not change human T-lymphotropic virus type 1 markers: a case series. *Mod Rheumatol.* 2015;25:794-7.

## ■参考となる文献資料、WEB サイト（2015 年 12 月現在）

### 厚生労働省 HTLV-1 に関する情報 HP

<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou29/>

### JSPFAD（Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development：HTLV-1 感染者共同研究）

<http://www.htlv1.org/index.html>

### HTLV-1 情報サービス

<http://www.htlv1joho.org/index.html>

### HTLV-1 キャリア指導（医師向け）

1) 平成 22 年度厚生労働省研究費補助事業（山口班）「HTLV-1 キャリア指導の手引」

[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1\\_d.pdf](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1_d.pdf)

2) 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助事業（内丸班）「HTLV-1 キャリア相談支援（カウンセリング）に役立つ Q&A 集」

[http://www.htlv1joho.org/medical/medical\\_material.html](http://www.htlv1joho.org/medical/medical_material.html)

### 一般向け情報提供

1) 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助事業（渡邊班）「よくわかる詳しくわかる HTLV-1」

<http://www.htlv1joho.org/img/general/illustration/carrier1.pdf>

## **作成協力**

本「手引」の作成に際しては、日本リウマチ学会、日本 HTLV-1 学会の先生方より多大な貢献をいただいたことを記し、深謝いたします。

## **作 成**

平成 27 年度厚生労働省科学研究費補助金

（難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)）「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

2015 年度日本医療研究開発機構委託研究（難治性疾患実用化研究事業）「HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築」(分科会 1)

研究代表者： 岡山昭彦

2015 年 12 月

**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 陽性シェーグレン症候群の手引きについての研究

研究分担者 川上純 長崎大学大学院医歯薬学研究科展開医療講座 教授  
研究協力者 中村英樹 長崎大学病院第一内科リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨：シェーグレン症候群（以下SS）患者において、HTLV-Iキャリアが多い地域では抗HTLV-I抗体の陽性率が高いことも疫学的に知られている。しかし、抗HTLV-I抗体SSに対する診療の手引きは無く、診断および治療についての具体策は無い。今回その作成に向けた施策案を作成した。

現在、SS患者がHTLV-I陽性である場合の診療に特別な配慮が必要であるか否かについて、関節リウマチQ&Aとの整合性を含めて検討中である。今後さらにエビデンスを積み重ね、将来的には診療ガイドラインの作成を目指したい。

#### A．研究目的

ヒトT細胞白血病ウイルスI型はHTLV-I関連脊髄症（HAM）や成人T細胞白血病を起こすが、シェーグレン症候群（SS）との関連も指摘されている。

#### B．研究方法

現在、SS患者が抗HTLV-I抗体陽性である場合、有用な診療の手引きが無いため、すでに関節リウマチで示されている診療指針を参考とし手引きを作成。

（倫理面への配慮）  
これらの研究は長崎大学病院臨床研究倫理委員会の承認を得ている。

#### C．研究結果

HTLV-Iについての一般的な説明を行い、SSとHTLV-Iとの関連を述べる。Q&Aを作成し、抗HTLV-I抗体陽性SSにおける特徴的な所見を記載する。最後に、診療のフローチャートを作成。

#### D．考察

現時点で、SS診療開始時に抗HTLV-I抗体を測定の実用性を示すエビデンスは無い。フローチャートを用いて、抗HTLV-I抗体測定の有無を確認し、陽性であれば、HAM、ATLおよびHTLV-I関連ぶどう膜炎の有無を確認の上、フォローアップを行う。腺症状のみの場合、補充療法を行い、腺外症状合併の場合はステロイド投与を考慮する。

#### E．結論

現時点でSS診療における抗HTLV-I抗体測定の実用性は明らかではないが、キャリアの場合HAMやATLの発症の可能性もあるため、これらを考慮した手引き完成を目標としている。

#### G．研究発表

##### 1. 論文発表

・ Nakamura H, Shimizu T, Takagi Y, Takahashi Y, Horai Y, Nakashima Y, Sato S, Shiraishi H, Nakamura T, Fukuoka J, Nakamura T, Kawakami A. Reevaluation for clinical manifestations of HTLV-I-seropositive patients with Sjögren's syndrome. BMC Musculoskelet Disord. 2015 Nov 4

##### 2. 学会発表

・ 中村英樹，清水俊匡，高木幸則，高橋良子，寶來吉朗，中島好一，佐藤俊太郎，白石裕一，中村龍文，福岡順也，中村 卓，川上 純．抗HTLV-I抗体陽性シェーグレン症候群の臨床症状再評価．第24回日本シェーグレン症候群学会学術集会．2015/9/18-19．

・ 中村英樹，川上 純．シェーグレン症候群におけるHTLV-I感染と免疫異常．第43回日本臨床免疫学会．2015/10/22-24

#### 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

## HTLV-1 陽性シェーグレン症候群患者診療の手引（Q&A）案

平成 27 年度厚生労働省科学 研究費補助金 （難治性疾患等政策研究事業  
（難治性疾患政策研究事業）

研究課題名：「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 27 年度日本医療研究開発機構研究費 （難治性疾患実用化研究事業）

研究課題名：「HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構  
築 」



はじめに

ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)はTリンパ球に感染するレトロウイルスであり、多くの場合は数十年に亘って無症状で経過(HTLV-1キャリア)しますが、ごく一部のHTLV-1キャリアからHTLV-I関連脊髄症や成人T細胞白血病(ATL)という病気が起こることが知られています。現在本邦には約100万人以上のHTLV-1キャリアの者がいると推定されています。しかしそのような患者の治療に際してどのような注意が必要かということに関しては明確な基準や手引き等はありません。

一方、本邦には膠原病の一種であるシェーグレン症候群(以下SS)患者さんが、約7万人いると推測されています。また、SS患者さんにおいて、HTLV-1キャリアが多い地域では抗HTLV-I抗体の陽性率が高いことも疫学的に知られています。SSでは腺症状とって口腔・眼乾燥症状のみ場合は補充療法が行われます。一方、間質性肺炎など腺外症状があるとステロイド投与や免疫抑制剤が使用されますが、明確な治療ガイドラインはありません。

現在SS患者がHTLV-1陽性である場合の診療に特別な配慮が必要であるか否かについて、厚生労働省科学研究補助金事業として検討中です。関節リウマチと同様に、今後さらにエビデンスを積み重ね、将来的には診療ガイドラインが作成できるよう努力したいと考えています。

はじめに

## A. 概要

- 1 . HTLV-1 とはどのようなウイルスか？
- 2 . HTLV-1 により引き起こされる病気とは？
  - 1) ATL とは？
  - 2) HAM とは？
  - 3) ぶどう膜炎？
  - 4) 上記以外の関連が疑われている病気はどんなもの？
- 3 . HTLV-1 感染はどのようなきっかけで見つかるか？
- 4 . HTLV-1 陽性と判明している **SS** 患者さんが来院された場合にどうするか？
  - 1) 治療開始前に行うことは？
    - ①ATL や HAM が既に発症していないか確かめる
    - ②治療開始前の HTLV-1 感染についての説明事項
  - 2) 治療中に注意すべきことは？
- 5 . 今後の課題

## B. HTLV-1 陽性 **SS** についての ( 医師向け ) Q & A

## C. まとめ

## D. 資料

図：HTLV-1 陽性 **SS** 患者来院時のフローチャート  
参考となる文献、資料、WEB サイト

## Q&A

### ■HTLV-1 についての一般的なこと

Q: HTLV-1 とはどんなウイルスですか？

Q: HTLV-1 はどのように感染しますか？

Q: HTLV-1 感染はどんなきっかけで判明しますか？

Q: HTLV-1 はどんな病気をおこしますか？

Q: ATL とはどんな病気ですか？

Q: HAM とはどんな病気ですか？

Q: HU とはどんな病気ですか？

Q: HTLV-1 感染の治療薬はありますか？

Q: ATL、HAM、HU 発症予防薬がありますか？

Q: HTLV-1 に感染していると一般日常生活で何か注意が必要です

### ■HTLV-1 と SS

Q: SS 患者のうち HTLV-1 陽性者の頻度はどのくらいありますか？

Q: HTLV-1 感染により SS が起こりますか？

Q: SS からの ATL、HAM、HU の発症の報告がありますか？

Q: SS 患者の診療開始前に全員に HTLV-1 抗体検査を行ったほうが良いですか？

Q: 患者家族に ATL、HAM、HU の患者がいますが、HTLV-1 の検査を勧めたほうが良いですか？

Q: HTLV-1 のウイルス量は測定できますか？

■HTLV-1 抗体が陽性と判明している SS 患者が来院した場合

Q: HTLV-1 スクリーニング検査陽性の場合には確認検査が必要ですか？

Q: HTLV-1 陽性 SS には特別な症状や特徴がありますか？

Q: HTLV-1 陽性 SS 治療開始時に行う必要のある特別な検査がありますか？

Q: HTLV-1 陽性 SS 治療開始時には患者に特別な説明が必要ですか？

■HTLV-1 陽性 SS 患者の治療

Q: HTLV-1 感染は SS の治療結果に影響がありますか？

Q: HTLV-1 陽性 SS 患者には使ってはいけない薬剤がありますか？

Q: SS の治療による HTLV-1 感染の活性化がありますか？

Q: SS の治療で ATL、HAM、HU が起こりやすくなりますか？

Q: HTLV-1 陽性 SS 患者では免疫抑制剤の特別な副作用がありますか？

Q: SS 治療中に HTLV-1 抗体等の定期的検査が必要ですか？

Q: HTLV-1 陽性 SS の予後については患者にどのように説明すればよいですか？

## Q&A

Q: HTLV-1 陽性 SS には特別な症状や特徴がありますか？

A: HTLV-1 感染によって乾燥症状自体には差を認めません。これまでの報告では、HTLV-I 陽性 SS では、筋症状やぶどう膜炎などが多いことが知られています。HTLV-I キャリアに合併した SS と HTLV-I 陰性の SS では血液検査にも差はありませんが、HAM に合併した SS では抗核抗体や自己抗体の出現頻度が低いことも報告されていますが、その機序については十分に解明されていません。

## まとめ

- 1) 現時点で **SS** 診療開始時に HTLV-1 抗体スクリーニングを積極的に行うことを支持するエビデンスはない。
  
- 2)すでに HTLV-1 抗体陽性と判明している **SS** 患者が来院した場合は、治療開始前に以下のようなことを検討する。
  - ①HTLV-1 抗体の検査がスクリーニング検査のみでなく、ウエスタンブロット法などの2次検査で確認されているかどうか確かめる。2次検査が行われていない場合は偽陽性の可能性がある。
  - ②抗体陽性である場合、すでに HTLV-1 と関連疾患について十分に説明を受けているかどうか確認する。説明を受けていない場合は、必要に応じて専門医の助けも借りて、説明を行う。
  - ③ATL、HAM、HUなどの発症している可能性がないか、症状や身体所見、簡単な検査で確かめる。発症が疑われる場合は専門医にコンサルトする。
  - ④**SS** 治療の有無にかかわらず、今後一定の確率で ATL、HAM、HUなどが発症してくる可能性があることを説明する。
  
- 3) **SS** 治療は年余にわたるため、治療期間を通じて通常の **SS** の評価に加えて、ATL、HAM、HUの発症についても注意を払う。

# HTLV-1 抗体陽性 SS 患者来院時のフローチャート

抗 HTLV-1 抗体陽性判明後、確認検査をしているか？

Yes

ATL, HAM, HU を疑わせる所見があるか？

No

ウェスタンブロットによる確認を行う

Yes

No

専門医へコンサルト

ATL, HAM, HU の発症リスクについて説明

腺症状のみ

腺外症状合併

補充療法を行う

ステロイド投与考慮

ATL, HAM, HU の発症に注意しながらフォロー

「HTLV-1と糞線虫感染の疫学的検討およびHTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引きの策定」

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：

1991年1月から2014年12月までに琉球大学医学部附属病院第一内科に入院した患者のうち普通寒天平板培地法にて糞線虫検査、血液検査にて抗HTLV-1抗体測定をした5209例(男性3154例、女性2055例)を対象とした。対象の性、出生年、糞線虫感染およびHTLV-1感染の有無に関し検討した。全体の糞線虫感染率は5.2%で、男性の糞線虫感染率(6.3%)は女性の糞線虫感染率(3.6%)と比較して有意に高かった。また糞線虫の感染率は若年者ほど低く、出生年が1960年以降の患者には糞線虫感染を認めなかった。全体のHTLV-1感染率は13.6%であり、女性の感染率(15.5%)は男性の感染率(12.3%)と比較して有意に高かった。またHTLV-1感染率は若年者ほど低くなっていた。またHTLV-1感染者はHTLV-1非感染者と比較して糞線虫感染率が有意に高い結果となった。

以上の結果を踏まえた上で、「HTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引き」の策定を行った。

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、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%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細胞性白血病ウイルス(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。

このような背景のもと、1991年1月から2014年12月の24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。

更にこれらのデータを背景に文献的情報収集を行い、HTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引きの策定を行う。

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、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．症例対照研究

1991年1月から2014年12月の24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5209症例を対象とした。

対象の性、出生年、糞線虫感染およびHTLV-1感染の有無に関し検討した。糞線虫感染とHTLV-1感染の関連性の検討は糞線虫陽性者のいない1960年生まれ以降の患者を除いた4056例を対象として行った。

また上記4056例を対象とし糞線虫感染率に関して、各がん(食道、胃、胆道、肝臓、大腸、肺、膵臓、ATLL以外のリンパ腫)とそれ以外のがんを持つ患者を比較検討した。さらにHTLV-



1抗体陽性者のいない1990年生まれ以降の患者を除いた5168例を対象とし同様にHTLV-1感染率を比較検討した。

糞線虫およびHTLV-1感染率における性差の比較、糞線虫感染とHTLV-1感染の関連性についてはカイ二乗検定を用い解析した。性、年齢を考慮した糞線虫感染およびHTLV-1感染と各がんの関連性についてはロジスティック回帰分析を用い解析した。

2. 「HTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引き」の策定

症例対照研究の結果を踏まえ、文献検索を行い、診療の手引きの策定を行った。

(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651)。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を行った。解析を開始する前に患者さんの診療情報から氏名などを削除し、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した(連結可能匿名化)。この過程により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した。

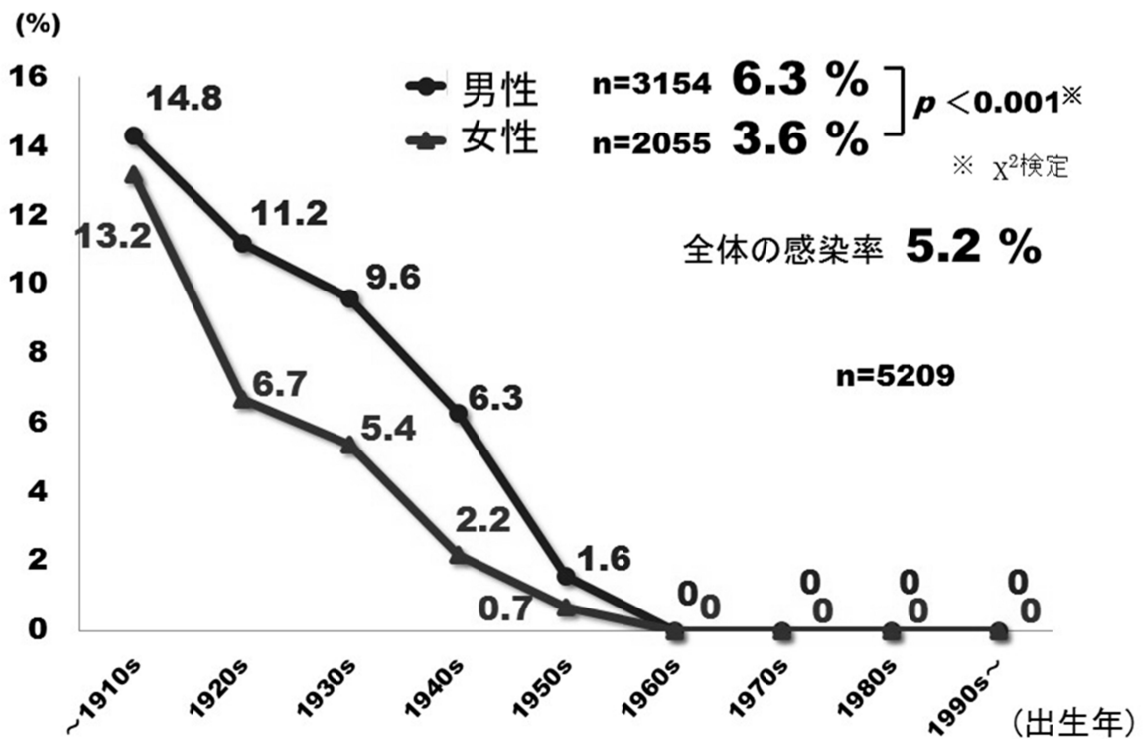


図1 性・生年別糞線虫感染率

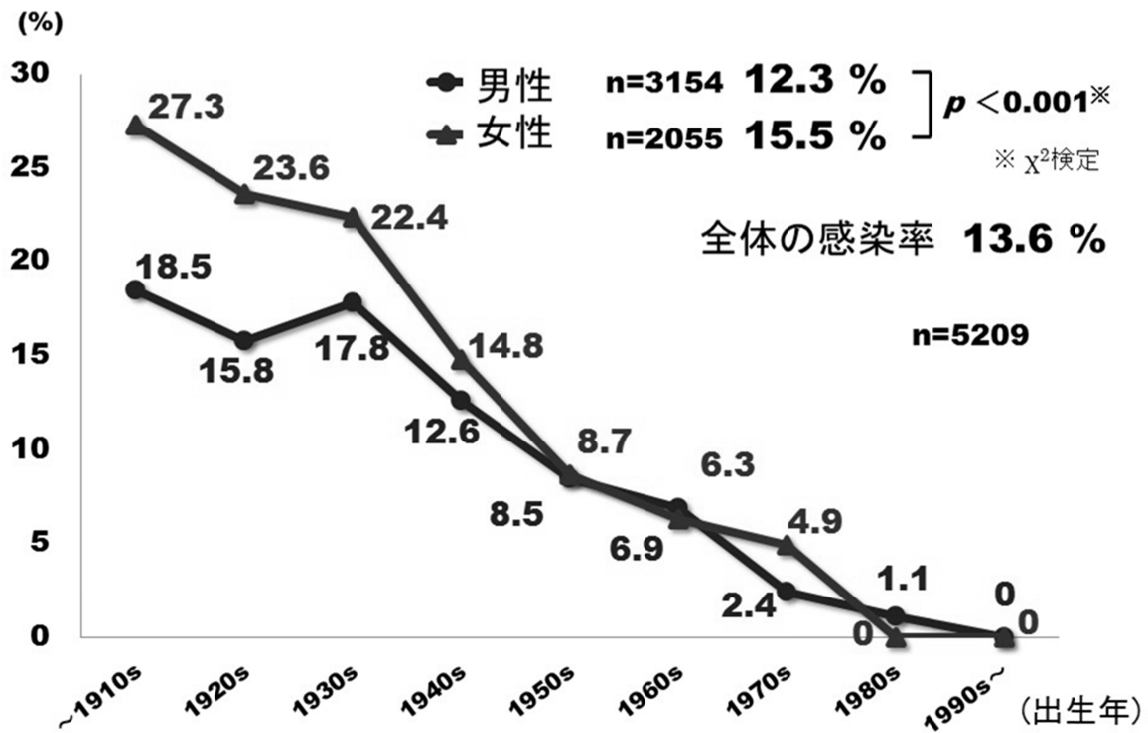


図2 性・生年別HTLV-1感染率

C. 研究結果

1. 症例対照研究

対象の平均年齢は56.4 ± 17.9 歳であった。全体の糞線虫感染率は5.2 %で、男性の糞線虫感染率(6.3%)は女性の糞線虫感染率(3.6%)と比較して有意に高かった。また糞線虫の感染率は若年者ほど低く、出生年が1960年以降の患者には糞線虫感染を認めなかった(図1)。全体のHTLV-1感染率は13.6%であり、女性の感染率(15.5%)は男性の感染率(12.3%)と比較して有意に高かった。またHTLV-1感染率は若年者ほど低くなっていた(図2)。

HTLV-1感染者はHTLV-1非感染者と比較して糞線虫感染率が有意に高い結果となった(図3)。一方糞線虫感染者は非感染者と比較してHTLV-1感染率が有意に高い結果となった(図4)。糞線虫感染と各がんの関連性は認めなかったが(表1)、HTLV-1感染者において肝臓癌およびATLL以外のリンパ腫の発生率が有意に高い結果であった(表2)。

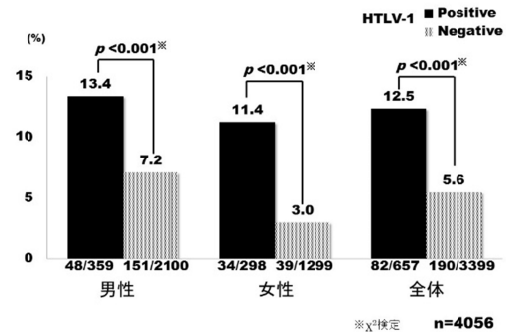


図3 HTLV-1感染の有無別糞線虫感染率

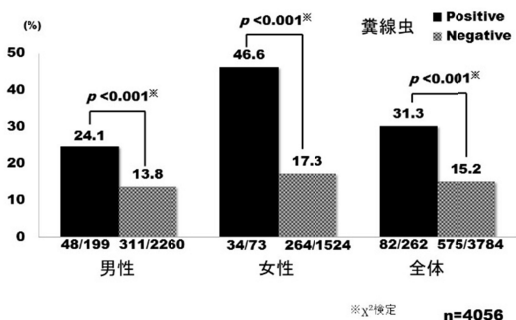


図4 糞線虫感染の有無別HTLV-1感染率

|             | P -value | オッズ比 | 95% CI    |
|-------------|----------|------|-----------|
| がん全例        | 0.06     | 1.28 | 0.98-1.66 |
| 食道癌         | 0.29     | 0.65 | 0.29-1.45 |
| 胃癌          | 0.42     | 1.22 | 0.76-1.97 |
| 胆道系癌        | 0.08     | 1.90 | 0.93-3.87 |
| 肝臓癌         | 0.37     | 0.72 | 0.35-1.47 |
| 大腸・直腸癌      | 0.82     | 0.94 | 0.53-1.66 |
| 肺癌          | 0.68     | 1.09 | 0.73-1.64 |
| 膵臓癌         | 0.80     | 0.83 | 0.19-3.55 |
| ATLL以外のリンパ腫 | 0.21     | 0.28 | 0.28-2.08 |

n=4056

※がん全例はコントロールと比較  
※各がんはそれ以外のがんと比較

ロジスティック回帰分析

表1 糞線虫感染と各がんの関連性

|             | P -value | オッズ比 | 95%CI     |
|-------------|----------|------|-----------|
| がん全例        | 0.28     | 0.90 | 0.75-1.09 |
| 食道癌         | 0.10     | 0.56 | 0.29-1.11 |
| 胃癌          | 0.16     | 0.75 | 0.50-1.12 |
| 胆道系癌        | 0.90     | 0.96 | 0.53-1.84 |
| 肝臓癌         | 0.003    | 1.91 | 1.24-2.95 |
| 大腸・直腸癌      | 0.68     | 0.91 | 0.60-1.40 |
| 肺癌          | 0.19     | 0.81 | 0.58-1.12 |
| 膵臓癌         | 0.19     | 0.45 | 0.14-1.49 |
| ATLL以外のリンパ腫 | 0.005    | 2.76 | 1.36-5.62 |

n=5168

※がん全例はコントロールと比較  
※各がんはそれ以外のがんと比較

ロジスティック回帰分析

表2 HTLV-1感染と各がんの関連性

## 2. 「HTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引き」の策定

日々の診療の中で糞線虫感染を疑う場合や、糞線虫感染者、HTLV-1感染者を見た場合に

かに診断、治療を行うかに関して、知識の共有が行えるような手引きを目指し作成した。糞線虫の疫学、生活史の解説、糞線虫症の病態と診断、治療、糞線虫とHTLV-1感染との関連に関

して指針を示した。本報告書では治療と糞線虫とHTLV-1の関連について記載する。

#### 糞線虫の治療

軽症例：治療はイベルメクチンが第一選択薬であり、日本において唯一の保険適応のある薬剤である。軽症の場合にはイベルメクチン200 µg/kgを1回内服し、2週間後に再度同量を1回内服する。これはイベルメクチンが虫卵に効果がないため、体内に残った虫卵が孵化し発育した頃に再度内服し駆虫率を上げるためである。同内服法で治療4週後の駆虫率は98%であった。副作用は悪心・嘔吐が一過性に認められた報告がわずかにある(13)が、ほぼ安全に使用できる。体重15kg未満の小児と妊婦に対する安全性は確立されていない。駆虫施行後に再度便検査を行い、陽性だった場合は上記治療を繰り返す。

重症糞線虫症：過剰感染症候群・播種性糞線虫症に対する治療は確立されていない。Centers for Disease Control and Prevention (CDC)では、免疫抑制剤の中止とイベルメクチンの14日間連日投与が推奨されている。糞線虫過剰感染症候群の患者に対してイベルメクチンを喀痰中・便中の虫体が陰性になるまで計14日間投与し駆虫し得た報告もある。また国内での保険適応はないがアルベンダゾールの併用が推奨されている。

以上よりイベルメクチンは便及び喀痰中の糞線虫が陰性化するまで200 µg/kgの量を連日投与するのが望ましいと考えられる。内服できない場合はイレウス管や経鼻胃管より粉碎して投与、もしくは直腸投与する。また駆虫のみでは敗血症、肺炎、髄膜炎などは治癒しないため、全身管理を行い、腸内細菌をターゲットとした抗生剤の投与なども必要である。過剰感染症候群・播種性糞線虫症の診断に至った場合には、感染症内科や寄生虫感染症に精通した医師と連携しながら治療を行っていくことが重要である。

#### 糞線虫とHTLV-1の関連

糞線虫陽性者の方が陰性者と比較してHTLV-1感染率が有意に高いという報告が複数あり、HTLV-1陽性者の方が陰性者と比較して糞線虫陽性率が高いという報告もある。一方で糞線虫の診断に血液検査を用いた場合は、HTLV-1の有無で糞線虫の感染率に差がないとの報告もあり、議論の余地がある。

糞線虫症の重症化因子として、HTLV-1の感染、ステロイド・化学療法の使用、HIV感染などが報告されている。琉球大学での重症糞線虫症の検討では39例中23例がHTLV-1陽性かつステロイドの使用がない状態で重症化しており、HTLV-1陽性というだけで重症化の因子となりうる。

糞線虫とHTLV-1の共感染はATLの発症を促進するという報告がいくつかある。共感染のある方がATLへの化学療法反応が良いという報告や、HTLV-1のウイルス量が少ないという報告もあるが、これらの結論は出ておらず今後検討が必要である。HTLV-1陽性者は寄生虫に反応する抗体であるIL-4、IL-5、IL-13、IgEの産生が低下しているため糞線虫症が重症化しやすく、イベルメクチンによる糞線虫に対する治療効果が低下する。治療抵抗性があるとされている。

#### D. 考察

##### 1. 症例対照研究

出生年が1960年以降の患者には糞線虫感染を認めなかったことから、今後糞線虫の検索は1960年以前の出生者に対して重点的に行っていくことで検査の効率化が図れると考えられた。

HTLV-1感染者では糞線虫の感染率が有意に高い結果であり、HTLV-1感染者では糞線虫感染により注意が必要と考えられた。

HTLV-1感染者は非感染者と比較して肝臓癌およびATLL以外のリンパ腫の発生率が有意に高かったことから、HTLV-1感染者はATLLのみではなく他のがんに関しても注意する必要がある。

ると考えられた。

## 2. 「HTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引き」の策定

現時点で無症状のHTLV-1陽性の患者が受診した時点で糞線虫のスクリーニング検査を積極的に行うことを支持するエビデンスはない。

糞線虫陽性者は症状の有無にかかわらず駆虫することが推奨される。HTLV-1のスクリーニング検査は行ってもよいと考えられる。

重症糞線虫症の場合は治療抵抗性の確認は重要であるのでHTLV-1感染の有無を確認することが推奨される。

HTLV-1陽性の場合、ATL等のHTLV-1関連疾患を発症していないか確認する。発症が疑われる場合は専門医に相談する。また糞線虫感染の有無にかかわらず今後一定の確率でHTLV-1関連疾患を発症する可能性があることを説明しておくことが望ましい。

## 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1960年以降の出生者においては糞線虫感染のないことが示された。

日々の診療の中で糞線虫感染を疑う場合や、糞線虫感染者、HTLV-1感染者を見た場合にいかに診断、治療を行うかに関して、知識の共有が行えるような手引きを目指し作成した。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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 stercoralis infection in a patient with cervical cancer Intern Med. 54:83-87, 2015

2) 東新川実和、田中照久、平田哲生、外間 昭、名嘉栄勝、藤田次郎：糞線虫症患者の駆虫前後での症状と検査結果の比較検討．Clinical Parasitology. 26:32-35、 2015

3) 金城武士：目で見える寄生虫疾患 糞線虫症（呼吸器疾患）目で見える感染症．原永修作、藤田次郎（編）．羊土社．147-9．2015

4) 田中照久：目で見える寄生虫疾患 糞線虫症(消化器疾患)．目で見える感染症．原永修作、藤田次郎（編）．羊土社．150-2．2015

5) 金城福則、仲村将泉、内間庸文、田中照久、金城 徹、平田哲生、藤田次郎、外間 昭：糞線虫症．G.I. Research. 23、 242-7、 2015

6) 外間 昭：糞線虫症．今日の治療指針2016．福井次矢、高木 誠、小室一成（編）．医学書院．224-5、2016

7) 平田哲生：糞線虫症．寄生虫薬物治療の手引き改訂第9.0版．丸山治彦、加藤康幸、木村幹男、日谷明裕（編）．日本医療研究開発機構 新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業「わが国における熱帯病・寄生虫症の最適な治療診断体制の構築」．Pp58-59． 2016．

8) Tanaka T, Hirata T, Parrott G, Higashiarakawa M, Kinjo T, Kinjo T, Hokama A, Fujita J: Relationship among Strongyloides stercoralis infection, Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection, and cancer: A 24-year cohort inpatients study in Okinawa, Japan. Am J Trop Med Hyg. 94:365-70、 2016

### 2. 学会発表

1) 鍋谷大二郎、原永修作、橋岡寛恵、上 若生、柴原大典、狩俣洋介、上原綾子、金城武士、比嘉 太、健山正男、藤田次郎：重症糞線虫症における胸部画像所見の検討第55回日本呼吸器学会学術講演会(2015年4月、千代田区、東京都)

2) 東新川実和、田中照久、平田哲生、外間 昭、名嘉栄勝、藤田次郎：糞線虫症患者の駆虫前後での症状と検査結果の比較検討 .第26回日本臨床寄生虫学会大会（2015年6月、宇都宮市、栃木県）

3) 田中照久、古賀絵莉香、山田圭介、武島 翔、藤田 茜、川満美和、大石有衣子、大平哲也、星野訓一、圓若修一、海田正俊、田村次朗、高木 亮、與儀竜治、新垣伸吾、東新川実和、金城 徹、前城達次、平田哲生、金城 渚、外間 昭、藤田次郎、新垣 哲、金城福則：糞線虫の駆虫にて内視鏡的所見の改善が得られた2例．第23回日本大腸検査学会九州支部例会．（2015年8月、宮崎市、宮崎県）

#### 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

# HTLV-1 陽性の糞線虫症患者診療の手引き

平成 27 年度厚生労働省科学研究費補助金

(難病性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))

「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」研究班

日々の診療の中で糞線虫感染を疑う場合や、糞線虫感染者、HTLV-1 感染者を見た場合に  
いかに診断、治療を行うかに関して、知識の共有が行えるような手引きを目指し作成した。

## 目次

- 1 . はじめに
- 2 . 糞線虫の疫学
- 3 . 糞線虫の生活史
- 4 . 糞線虫症の病態
- 5 . 糞線虫症の診断
  - . 便検査
  - . 内視鏡所見
  - . 血液検査
  - . 重症糞線虫症
- 6 . 糞線虫症の治療
  - . 軽症例
  - . 重症糞線虫症
- 7 . 糞線虫と HTLV-1
  - . 両感染症の関係
  - . 糞線虫症を疑うとき
  - . 糞線虫感染者をみたとき
  - . 抗 HTLV-1 抗体陽性者をみたとき
- 8 . まとめ



## 1. はじめに

糞線虫症は土壌から経皮的にヒトに感染する糞線虫(*Strongyloides stercoralis*)によって起こる寄生虫感染症である。通常は慢性的な経過をたどるが、宿主の免疫能低下時に増殖し過剰感染症候群や播種性糞線虫症と呼ばれる重篤な状態を呈し死に至る場合もある。

またヒト T リンパ向性ウイルス 1 型(Human T-Lymphotropic Virus type 1 : HTLV-1)は T 細胞に感染するウイルスであり、現在本邦には約 108 万人の感染者がいると推定されている。ほとんどの感染者は無症状だが、感染者の 5%程度に成人 T 細胞白血病(adult T-cell leukemia-lymphoma :ATL)を発症するとされている。

糞線虫と HTLV-1 は沖縄県・奄美地方にて流行地域が重複しており、重複感染が多く、重複感染の場合は糞線虫症が重症化しやすいうえ、治療にも抵抗性があることも知られている<sup>2)</sup>。

## 2. 糞線虫の疫学

糞線虫は熱帯・亜熱帯地域を中心に全世界的に分布し約 1 億人の患者がいると推定されている<sup>1)</sup>。我が国では沖縄・奄美地方が侵淫地であり、他地域での診断患者も当地域出身者であることがほとんどである。1991 年から 2014 年における琉球大学医学部附属病院第一内科入院患者 5209 人での検討では、糞線虫感染率は 5.2%であり、感染率は若年者ほど低く、生年が 1960 年以降の患者には糞線虫感染を認めなかった。<sup>3)</sup> 年代別の感染率と沖縄県の人口に照らし合わせて概算すると現在でも約 23000 人の感染者がいると推測される。

## 3. 糞線虫の生活史

糞線虫には寄生世代(人体内)と自由世代(自然界)がある。寄生世代成虫は雌のみであり、終宿主である人間の十二指腸から上部小腸に寄生し単為生殖にて産卵する。虫卵は孵化後ラブリチス(R)型幼虫となり、便と伴に外界に排出され 4 回脱皮したのちに自由世代成虫の雄、雌となる。これらは交尾を行い有性生殖にて産卵する。自由世代の雌から孵化した R 型幼虫は 2 回脱皮後にすべてフィラリア(F)型幼虫と呼ばれる 3 期感染幼虫となり、次の宿主への感染を窺う。外界に存在する F 型幼虫は経皮的に宿主に侵入し、血管もしくはリンパ管から心臓を経由し肺に達する。肺胞壁の毛細血管を破り気管支内に侵入し、咽頭を経由して食道、胃を通過、十二指腸に到達する。その過程で 2 回脱皮し成虫となる。

また本虫は宿主の腸管内で R 型幼虫から直接 F 型幼虫となり、腸管壁や肛門周囲の皮膚から浸入する自家感染(autoinfection)を行う場合がある。この自家感染により同一宿主内で数十年もの間、感染を維持しているのである。自由世代になるか寄生世代になるかは、同じ *Strongyloides* 属を用いた研究によると、周囲の温度や食物(細菌)の多さなど環境によって決定されると報告されている<sup>4)</sup>。

#### 4 . 糞線虫症の病態

健康保虫者は無症状のことが多い。糞線虫感染症に伴い悪心・嘔吐, 下痢, 便秘, 心窩部痛, 体重減少, 喘息様症状, 皮膚の線状発赤などを認める場合もあるが, 症状は軽いことが多い。

ステロイド製剤, 免疫抑制剤, 抗癌剤などの使用によって医原的な免疫抑制状態となっている場合, HTLV-1, ヒト免疫不全ウイルス(HIV)など免疫系に異常をきたす感染症を伴っている場合, 手術, 他疾患による全身状態の悪化など様々な理由で宿主が免疫抑制状態となった場合に, 自家感染が過剰に起こり, 体内の虫体数が増え過剰感染状態となる。過剰感染状態となると, 腸内細菌の血液内, 肺内への持ち込みが過剰になり, 下痢, 吸収不良による低栄養・腹水・浮腫, 麻痺性イレウス, 腸内細菌由来の細菌性肺炎, 敗血症, 化膿性髄膜炎など様々な病態を引き起こす。敗血症や髄膜炎からショック状態や DIC となり死に至る場合もある。

過剰感染症候群(hyperinfection syndrome)は, はっきりとした定義はないが便中や喀痰中の虫体数が非常に増加し, 呼吸器・消化器など自家感染の経路内での重篤な症状を有している状態が目安とされており<sup>5)</sup>, 過剰感染症候群は糞線虫による症状を有する患者の1.5~2.5%に生じると推測されている<sup>6)</sup>。また前述した自家感染の経路, すなわち消化管, 血液, 肺以外の部位, 例えば尿, 胸水・腹水, 髄液などからフィラリア型幼虫を認めた場合, または便検査等で虫体が過剰である診断がされており腸内細菌が原因である髄膜炎を起こしている場合などは播種性糞線虫症(disseminated strongyloidiasis)と診断する。播種性糞線虫症となった場合, 死亡率は85~87%とも言われており<sup>7)</sup>非常に重篤である。

#### 5 . 糞線虫症の診断

##### ・ 便検査

糞線虫症の診断は便検査にて虫体を確認することにより行う。直接鏡検法, 集卵法, 普通寒天平板培地による培養法を行うが, 普通寒天平板培地法が最も優れている。同法は二重にしたシャーレの内側にオートクレーブした寒天(Ager 1.5~2%)を5mm程度の厚さになるよう流し固めたのち, 便検体を培地中央にのせ28℃にて24~48時間培養する。二重シャーレの外側には25%グリセリン溶液を入れておき虫が外へ逃げ出すのを防止する。糞線虫陽性の場合にはF型幼虫が寒天培地上を這い回り, 通過部分の轍に沿って細菌コロニーを形成する。実体顕微鏡にて虫体を確認できることもあるが, 虫体量が少ない場合は確認できないこともある。糞便検体より轍状に連続する細菌コロニーを認めれば診断確定となるが, 海外出身者の場合は他寄生虫も併存している可能性があるため糞線虫症の確定とはならない。同法の検査には母指頭大の便が必要であり, 水様便の場合は紙コップなどで多めに採

便し遠心した沈渣を培養する。便検体を冷蔵すると虫体が死滅してしまい寒天培地上での特徴的な轍状の細菌コロニーが検出できなくなるため、検体は常温もしくは 28 度程度で保存し速やかに提出する。また糞線虫は 1 回の排卵数が 10-15 個程度<sup>8)</sup>と少ないため、便検査を 1 回提出しただけでは偽陰性となる可能性がある。糞線虫陽性が証明されている症例において普通寒天平板培地法 1 回の便検査での糞線虫検出率は 57.8%であるが、3 回の便検査での累積検出率は 84.8%まで上昇したとしている<sup>9)</sup>。また便検査を 1 回での推定陽性率は 3.6%、3 回提出すると 7.4%と約 2 倍になるとの報告もあり<sup>10)</sup>、便検査は 3 回提出することが望ましい。

#### ・ 内視鏡所見

糞線虫症患者における上部消化管内視鏡検査所見としては十二指腸の粘膜浮腫、白色絨毛、発赤が多い。重症糞線虫症患者における所見部位からの生検で虫体陽性率は 68%であったと報告されている<sup>11)</sup>。下部消化管内視鏡検査所見としては、発赤や粘膜浮腫のほか右半結腸(特に盲腸)に黄白色の小隆起を多数認める場合がある。同結節の生検により基底膜への好酸球浸潤やフィラリア型幼虫を認めたと報告されている<sup>12)</sup>。

#### ・ 血液検査

血液検査においては好酸球、血清 IgE の増多を認めることがある。しかしながら重症例や HTLV-1 との重複感染の場合は免疫系の異常のため好酸球、IgE とともに上昇を認めないこともあるので注意が必要である。

#### ・ 重症糞線虫症

重症糞線虫症の場合は、喀痰検査や気管支鏡下肺胞洗浄液、胃液、十二指腸液にて F 型幼虫を検出することがあるため、便検査とともに検査に提出し、直接鏡検、普通寒天培平板培地法を行うべきである。虫体は細菌と比較すると非常に大きいため鏡検する際は実体顕微鏡や弱拡大にて観察すると良い。また重症糞線虫症にて肺炎をきたしている場合は、胸部レントゲン画像にて浸潤影を認める。腹部 CT 検査にて小腸を中心とした腸管浮腫、麻痺性イレウスによる腸管ガスの貯留など各症状に合わせた画像所見を呈する。血液培養検査や喀痰から検出される菌は、グラム陰性桿菌の *Esherichia coli*, *Klebsiella pneumonia* が多く、その他 *Enterobacter sp.*, *Streptococcus fecalis* なども認める<sup>13)</sup>。

## 6 . 糞線虫症の治療

#### ・ 軽症例

治療はイベルメクチン(ストロメクトール<sup>®</sup> 3mg 錠)が第一選択薬であり、日本において唯一の保険適応のある薬剤である。海外では値段が安いいためか第一選択薬としてアルベン

ダゾールが使用されていることが多いが、副作用、奏効率の面からみてイベルメクチンの方が勝る。軽症の場合にはイベルメクチン 200  $\mu$ g/kg (体重 60kg でストロメクトール<sup>®</sup>錠 4 錠) を 1 回内服し、2 週間後に再度同量を 1 回内服する。これはイベルメクチンが虫卵に効果がないため、体内に残った虫卵が孵化し発育した頃に再度内服し駆虫率を上げるためである。同内服法で治療 4 週後の駆虫率は 98%であった<sup>14)</sup>。副作用は悪心・嘔吐が一過性に認められた報告がわずかにある<sup>13)</sup>が、ほぼ安全に使用できる。体重 15kg 未満の小児と妊婦に対する安全性は確立されていない。駆虫施行後に再度便検査を行い、陽性だった場合は上記治療を繰り返す。

#### ・重症糞線虫症

過剰感染症候群・播種性糞線虫症に対する治療は確立されていない。Centers for Disease Control and Prevention (CDC)では、免疫抑制剤の中止とイベルメクチンの 14 日間連日投与が推奨されている<sup>15)</sup>。糞線虫過剰感染症候群の患者に対してイベルメクチンを喀痰中・便中の虫体が陰性になるまで計 14 日間投与し駆虫し得た報告もある<sup>16,17)</sup>。また国内での保険適応はないがアルベンダゾール(エスカゾール<sup>®</sup>)の併用が推奨されている<sup>15)</sup>。

以上よりイベルメクチンは便及び喀痰中の糞線虫が陰性化するまで 200  $\mu$ g/kg の量を連日投与するのが望ましいと考えられる。内服できない場合はイレウス管や経鼻胃管より粉碎して投与、もしくは直腸投与する。また駆虫のみでは敗血症、肺炎、髄膜炎などは治癒しないため、全身管理を行い、腸内細菌をターゲットとした抗生剤の投与なども必要である。過剰感染症候群・播種性糞線虫症の診断に至った場合には、感染症内科や寄生虫感染症に精通した医師と連携しながら治療を行っていくことが重要である。

## 7. 糞線虫と HTLV-1, 実際の診療方針

### ・両感染症の関係

糞線虫陽性の方が陰性者と比較して HTLV-1 感染率が有意に高いという報告が複数あり、HTLV-1 陽性の方が陰性者と比較して糞線虫陽性率が高いという報告もある<sup>2, 3, 18, 19)</sup>。一方で糞線虫の診断に血液検査を用いた場合は、HTLV-1 の有無で糞線虫の感染率に差がないとの報告もあり<sup>20,21)</sup>、議論の余地がある。

糞線虫症の重症化因子として、HTLV-1 の感染、ステロイド・化学療法の使用、HIV 感染などが報告されている<sup>17, 20, 22)</sup>。琉球大学での重症糞線虫症の検討では 39 例中 23 例が HTLV-1 陽性かつステロイドの使用がない状態で重症化しており、HTLV-1 陽性というだけで重症化の因子となりうる。

糞線虫と HTLV-1 の共感染は ATL の発症を促進するという報告がいくつかある<sup>23,24,25)</sup>。共感染のある方が ATL への化学療法反応が良いという報告や、HTLV-1 のウイルス量が少ないという報告もあるが、これらの結論は出ておらず今後検討が必要である<sup>26)</sup>。

HTLV-1 陽性者は寄生虫に反応する抗体である IL-4, IL-5, IL-13, IgE の産生が低下してい

るため糞線虫症が重症化しやすく、イベルメクチンによる糞線虫に対する治療効果が低下する。治療抵抗性があるとされている<sup>2, 20, 27</sup>。

#### ・糞線虫症を疑うとき

糞線虫症は、症状だけでは判断しづらく、普段より念頭に置いておかないと鑑別にあげることができない。患者の出身地(沖縄・奄美地方, 海外)と渡航歴を問診することが診断のきっかけとなる。特に浸淫地出身であり、消化器症状(下痢, イレウス等)に肺炎を合併している場合、喀痰培養検査・髄液検査にて腸内細菌が検出される場合は当疾患を鑑別に挙げる必要がある。国内出身の場合は1960年以前出生、男性、抗HTLV-1抗体陽性の場合に糞線虫陽性リスクは高い<sup>3</sup>。

#### ・糞線虫感染者をみたとき

症状の有無にかかわらず駆虫することが推奨される。またHTLV-1との重複感染の場合は上記のとおり治療抵抗性を認めるため、HTLV-1のスクリーニング検査を行ってもよいと考えられる。重症糞線虫症の場合は治療抵抗性の有無を確認することが望ましいと考えられるため、抗HTLV-1抗体の測定が推奨される。

#### ・抗HTLV-1抗体陽性者をみたとき

症状がなければ糞線虫感染の有無を調べる必要はない。しかしながら糞線虫浸淫地出身である場合や化学療法や手術、免疫抑制剤を使用する予定がある場合には、普通平板寒天培地法を含む便検査を行い糞線虫感染の有無を確認・駆虫することが推奨される。

## 8. まとめ

- )現時点で無症状のHTLV-1陽性の患者が受診した時点で糞線虫のスクリーニング検査を積極的に行うことを支持するエビデンスはない。
- )糞線虫陽性者は症状の有無にかかわらず駆虫することが推奨される。HTLV-1のスクリーニング検査は行ってもよいと考えられる。
- )重症糞線虫症の場合は治療抵抗性の確認は重要であるのでHTLV-1感染の有無を確認することが推奨される。
- )HTLV-1陽性の場合、ATL等のHTLV-1関連疾患を発症していないか確認する。発症が疑われる場合は専門医に相談する。また糞線虫感染の有無にかかわらず今後一定の確率でHTLV-1関連疾患を発症する可能性があることを説明しておくことが望ましい。

## 【参考文献】

- 1) Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. Clin Infect Dis. 33:1040–1047, 2001.
- 2) Hirata T, Uchima N, Kishimoto K *et al* : Impairment of host immune response against strongyloides stercoralis by human T cell lymphotropic virus type 1 infection. Am J Trop Med Hyg. 74(2):246-9, 2006.
- 3) Tanaka T, *et al*. Relationship among Strongyloides stercoralis Infection, Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 Infection, and Cancer: A 24-Year Cohort Inpatients Study in Okinawa, Japan. Am J Trop Med Hyg. Nov 30. pii: 15-0556. 2015.
- 4) Arizono N : Studies on the free-living generations of *Strongyloides planiceps* Rogers, 1943. . Effects of quantity of food and population density on the developmental types. Jpn Parasitol 25 : 274-282, 1976 .
- 5) Keiser PB, Nutman TB. : *Strongyloides stercoralis* in the Immunocompromised Population. Clin Microbiol Rev. 2004;17:208–217. doi: 10.1128/CMR.17.1.208-217.2004.
- 6) Milder JE, Walzer PD, Kilgore G *et al* : Clinical features of Strongyloides stercoralis infection in an endemic area of the United States. Gastroenterology. 80 ; 1481–1488, 1981.
- 7) Concha R, Harrington WJ, Rogers AI : Intestinal strongyloidiasis : recognition, management, and determinants of outcome. J Clin Gastroenterol. 39 : 203–211, 2005
- 8) Genta RM: Dysregulation of Strongyloidiasis: a new hypothesis. Clin Infect Dis 2001;33:1040-7.
- 9) Sato Y, Kobayashi J, Toma H *et al* : Efficacy of stool examination for detection of Strongyloides infection. Am J Trop Med Hyg 53 : 248-50, 1995.
- 10) Hirata T, Nakamura H, Kinjo K *et al* . : Increased detection rate of *strongyloides stercoralis* by repeated stool examinations using the agar plate culture method. Am. J. Trop. Med. Hyg. 77(4) ; 683–684, 2007.
- 11) Kishimoto K, Hirata T, Hokama A *et al* : Endoscopic findings of severe intestinal strongyloidiasis. Clinical Parasitology 23 : 14-16, 2012.
- 12) Minematsu H, Hokama A, Makishi T, *et al* : Colonoscopic findings and pathologic characteristics of Strongyloides Colitis. Digestion 83 : 210-214, 2011.
- 13) Fardet L, Genereau T, Poirot JL, *et al* : Sever strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients. : Case series and literature review. J Infect 54 ; 18-27, 2007.
- 14) Zaha O, Hirata T, Kinjo F *et al* : Efficacy of ivermectin for chronic strongyloidiasis:

- two single doses given 2 weeks apart. *J Infect Chemother.* 8(1):94-8, 2002.
- 15) Centers for Disease Control and Prevention <http://www.cdc.gov/>
  - 16) Tanaka T, Hirata T, Higashiarakawa M *et al* : Successful repeated administration of ivermectin in a patient with *Strongyloides stercoralis* hyperinfection syndrome. *Clinical Parasitology* 24 : 87-90, 2013.
  - 17) Kinjo T, et al: Acute respiratory distress syndrome due to *Strongyloides stercoralis* infection in a patient with cervical cancer. *Intern Med.*54 (1) : 83-7, 2015.
  - 18) Nakada K, et al. High incidence of HTLV antibody in carriers of *Strongyloides stercoralis*. *Lancet* 1: 633. 1984.
  - 19) Hayashi J, et al. Correlation between human T cell lymphotropic virus type-1 and *Strongyloides stercoralis* infections and serum immunoglobulin E responses in residents of Okinawa, Japan. *Am J Trop Med Hyg* 56: 71–5. 1997.
  - 20) Carvalho EM, Da Fonseca Porto A. Epidemiological and clinical interaction between HTLV-1 and *Strongyloides stercoralis*. *Parasite Immunol* 26: 487–97. 2004.
  - 21) Buonfrate D, et al. Novel approaches to the diagnosis of *Strongyloides stercoralis* infection. *Clin Microbiol Infect* 21: 543–552. 2015.
  - 22) Ramanathan R, Nutman T : *Strongyloides stercoralis* infection in the immunocompromised host. *Curr Infect Dis Rep* 2008; 10:105-110.
  - 23) Nakada K, et al. Monoclonal integration of HTLV-I proviral DNA in patients with strongyloidiasis. *Int J Cancer*; 40:145-148. 1987.
  - 24) Satoh M, et al. Involvement of IL-2/IL-2R system activation by parasite antigen in polyclonal expansion of CD4(+)25(+) HTLV-1-infected T-cells in human carriers of both HTLV-1 and *S. stercoralis*.*Oncogene*; 21: 2466-75. 2002.
  - 25) Retner L, et al. Effect of treatment of *Strongyloides* infection on HTLV-1 expression in a patient with adult T-cell leukemia.*Am J Hematol*; 82: 929-31. 2007.
  - 26) Agape P, et al.: Implication of HTLV-I infection, strongyloidiasis, and P53 overexpression in the development, response to treatment, and evolution of non-Hodgkin's lymphomas in an endemic area (Martinique, French West Indies). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*; 20:394-402. 1999.
  - 27) Satoh M, *et al*: Reduced efficacy of treatment of strongyloidiasis in HTLV-I carriers related to enhanced expression of IFN-gamma and TGF-beta1. *Clin Exp Immunol* 2002.

平成 27 年度厚生労働省科学研究費補助金

(難病性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))

「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」

研究代表者：出雲周二

研究分担者：藤田次郎

研究協力者：田中照久, 平田哲生



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     |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------|------|---------|
| 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/<br>水澤英洋/<br>山口修平 | 神経疾患最新の治療<br>2015-2017                                              | 南江堂                           | 東京       | 2015 | 205-207 |
| 山野嘉久                                                 | HTLV-1関連脊髄症 (HAM)                                                                                                                                 | 尾崎承一                   | 難病事典                                                                | 学研                            | 東京       | 2015 | 2-5     |
| 山野嘉久                                                 | 痙性対麻痺 (HAMを含む)                                                                                                                                    | 山口 徹、<br>北原光夫<br>監修    | 今日の治療指針2016                                                         | 医学書院                          | 東京       | 2016 | 964-965 |
| 平田哲生                                                 | 糞線虫症                                                                                                                                              | 金澤一郎、<br>永井良三          | 今日の診断指針 第7版                                                         | 医学書院                          | 東京都      | 2015 | 1407-8  |
| 金城武士                                                 | 目で見える寄生虫疾患 糞線虫症 (呼吸器疾患)                                                                                                                           | 原永修作、<br>藤田次郎          | 目で見える感染症                                                            | 羊土社                           | 東京都      | 2015 | 147-9   |
| 田中照久                                                 | 目で見える寄生虫疾患 糞線虫症 (消化器疾患)                                                                                                                           | 原永修作、<br>藤田次郎          | 目で見える感染症                                                            | 羊土社                           | 東京都      | 2015 | 150-2   |
| 外間 昭                                                 | 糞線虫症                                                                                                                                              | 福井次矢、<br>高木 誠、<br>小室一成 | 今日の治療指針2016                                                         | 医学書院                          | 東京都      | 2016 | 224-5   |
| Ishida Y,<br>Yukizaki C,<br>Okayama A,<br>Kataoka H. | Glutathione As Preventive and Therapeutic Target of Adult T-Cell Leukemia /Lymphoma and Its Regulation by Carnosol, a Functional Food Ingredient. | Ashley Wilber          | Dietary Sources, Role in Cellular Functions and Therapeutic Effects | Nova Science Publishers , Inc | New York | 2015 | 127-144 |

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   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------|---------------------|-------|
| Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Naruse I, Yamagishi M, Nakashima M, Momose H, Araki K, Mizukami T, Mizusawa S, Okada Y, Ochiai M, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Nosaka K, Uchimaru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Satake M, Okayama A, Mochizuki M, Izumo S, Saito S, Itabashi K, Kamihira S, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. | Standardization of Quantitative PCR for Human T-cell Leukemia Virus Type 1 in Japan: A Collaborative Study.                                    | J Clin Microbiol.        |          | Epub ahead of print | 2015. |
| Nakamura T, Satoh K, Fukushima N.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Involvement of C-X-C chemokine receptor type-4 signaling in the efficiency of intercellular transmission of human T-lymphotropic virus type I. | Clin Exp Neuroimmunol    | In press |                     | 2016  |
| Nakamura H, Shimizu T, Takagi Y, Takahashi Y, Horai Y, Nakashima Y, Sato S, Shiraishi H, Nakamura T, Fukuoka J, Nakamura T, Kawakami A.                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Reevaluation for clinical manifestations of HTLV-I-seropositive patients with Sjögren's syndrome.                                              | BMC Musculoskelet Disord | 16       | 335                 | 2015  |
| 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                                                                                                                  | Neuroinfection           | 20       | 13-17               | 2015  |
| 中村龍文, 松尾朋博                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | HTLV-I関連脊髄症                                                                                                                                    | Brain and Nerve          | 67       | 845-858             | 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                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------|----------|-------------------------------------|
| 中村龍文,<br>佐藤克也                                                                                                                                             | HTLV-I関連脊髄症/熱帯性痙<br>性不全対麻痺症 (HAM/TSP)<br>免疫症候群 (第2版) その他<br>の免疫疾患を含めて                                                                                                                                                          | 日本臨床                                  | 34     | 93-97    | 2015                                |
| Eiji Matsuura, Ryuji<br>Kubota, Yuetsu Tanaka,<br>Hiroshi Takashima and<br>Shuji Izumo                                                                    | Visualization of HTLV-1<br>Specific Cytotoxic T<br>Lymphocytes in the Spinal<br>Cords of Patients With<br>HTLV-1-Associated<br>Myelopathy/Tropical Spastic<br>Paraparesis.                                                     | J Neuropathol Exp<br>Neurol.          | 74(1)  | 2-14.    | 2015                                |
| Matsuura E, Yoshimura A,<br>Nozuma S, Higuchi I,<br>Kubota R, Takashima H                                                                                 | Clinical presentation of axial<br>myopathy in two siblings with<br>HTLV-1 associated<br>myelopathy/tropical spastic<br>paraparesis (HAM/TSP).                                                                                  | BMC Neurol.                           | Feb 28 | 15:18    | 2015                                |
| Matsuura E, Kubota R,<br>Tanaka Y, Takashima H,<br>Izumo S                                                                                                | Visualization of<br>HTLV-1-specific cytotoxic T<br>lymphocytes in the spinal cords<br>of patients with<br>HTLV-1-associated<br>myelopathy/tropical spastic<br>paraparesis.                                                     | J Neuropath Exp<br>Neurol.            | 74(1)  | 2-14     | 2015                                |
| Yasuma K, Yasunaga J,<br>Takemoto K, Sugata K,<br>Mitobe Y, Takenouchi N,<br>Nakagawa M, Suzuki Y,<br>Matsuoka M.                                         | HTLV-1 bZIP factor impairs<br>anti- viral immunity by inducing<br>co-inhibitory molecule, T cell<br>immunoglobulin and ITIM<br>domain (TIGIT).                                                                                 | PLoS Pathog.                          | 12(1)  | e1005372 | 2016                                |
| Martin F, Inoue E, Cortese<br>ICM, de Almeida<br>Kruschewsky R, Adonis A,<br>Grassi MFR, Galvão-Castro<br>B, Jacobson S, Yamano Y,<br>Taylor GP, Bland M. | Timed walk as primary outcome<br>measure of treatment response<br>in clinical trials for<br>HTLV-1-associated<br>myelopathy: a feasibility study.                                                                              | Pilot and Feasibility<br>Studies 2015 | 1      | 35       | 2015                                |
| Yasuma K, Matsuzaki T,<br>Yamano Y, Takashima H,<br>Matsuoka M, Saito M.                                                                                  | HTLV-1 subgroups associated<br>with the risk of HAM/TSP are<br>related to viral and host gene<br>expression in peripheral blood<br>mononuclear cells, independent<br>of the transactivation functions<br>of the viral factors. | J Neurovirol                          |        |          | 2015<br>[Epub<br>ahead of<br>print] |
| Bangham C, Araujo A,<br>Yamano Y & Taylor G.                                                                                                              | HTLV-I-Associated<br>Myelopathy/Tropical Spastic<br>Paraparesis.                                                                                                                                                               | Nature Reviews<br>Disease Primers     | 1      |          | 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                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------|---------|--------------------------------|
| Yamano Y                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | How does human T-lymphotropic virus type 1 cause central nervous system disease? The importance of cross-talk between infected T cells and astrocytes. | Clin Exp Neuroimmunol  | 6(4)   | 395-401 | 2015                           |
| Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Naruse I, Yamagishi M, Nakashima M, Momose H, Araki K, Mizukami T, Mizusawa S, Okada Y, Ochiai M, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Nosaka K, Uchimar K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Satake M, Okayama A, Mochizuki M, Izumo S, Saito S, Itabashi K, Kamihira S, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. | Standardization of Quantitative PCR for Human T-cell Leukemia Virus Type 1 in Japan: A Collaborative Study.                                            | J Clin Microbiol       |        |         | 2015.<br>[Epub ahead of print] |
| 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.                                                                      | Ann Clin Transl Neurol | 2(3)   | 231-240 | 2015                           |
| 山野嘉久                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | HTLV-1関連脊髄症 (HAM) - 分子病態解明による治療薬開発の新展開.                                                                                                                | 医学のあゆみ                 | 255(5) | 485-490 | 2015                           |
| 山野嘉久                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | HAMに対するヒト化CCR4抗体の医師主導治験.                                                                                                                               | 臨床評価                   | 43(2)  | 418-421 | 2016                           |
| 石塚賢治, 山野嘉久, 宇都宮與, 内丸薫.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | HTLV-1キャリア外来の実態調査.                                                                                                                                     | 臨床血液                   | 56(6)  | 666-672 | 2015                           |
| 山野嘉久, 新谷奈津美, 八木下尚子, 佐藤知雄.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 免疫性神経疾患 - 基礎・臨床研究の最新知見 - .                                                                                                                             | 日本臨牀                   | 73(7)  | 546-553 | 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  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------|-------------|------|
| Tanaka T                                                                                                                                | Relationship among Strongyloides stercoralis infection, Human T-cell lymphotropic virus type 1 infection, and cancer: A 24-year cohort inpatients study in Okinawa, Japan | Am J Trop Med Hyg         | 94    | 365-70      | 2016 |
| Kinjo T                                                                                                                                 | Acute respiratory distress syndrome due to Strongyloides stercoralis infection in a patient with cervical cancer                                                          | Intern Med                | 54    | 83-87       | 2015 |
| 東新川実和                                                                                                                                   | 糞線虫症患者の駆虫前後での症状と検査結果の比較検討                                                                                                                                                 | Clinical Parasitology     | 26    | 32-35       | 2015 |
| 金城福則                                                                                                                                    | 糞線虫症                                                                                                                                                                      | G.I.Research              | 23    | 242-7       | 2015 |
| Nakamura H, Shimizu T, Takagi Y, Takahashi Y, Horai Y, Nakashima Y, Sato S, Shiraishi H, Nakamura T, Fukuoka J, Nakamura T, Kawakami A. | Reevaluation for clinical manifestations of HTLV-I-seropositive patients with Sjögren's syndrome.                                                                         | BMC Musculoskelet Disord. | Nov 4 |             | 2015 |
| Kamoi K, Mochizuki M.                                                                                                                   | HTLV-1 uveitis.                                                                                                                                                           | Intraocular Inflammation  |       | pp1197-1202 | 2016 |
| Kamoi K, Nagata Y, Mochizuki M, Kobayashi D, Ohno N, Uchimaru K, Tojo A, Ohno-Matsui K.                                                 | Formation of Segmental Rounded Nodules During Infiltration of Adult T-Cell Leukemia Cells Into the Ocular Mucous                                                          | Membrane.Corena           | 35    | 137-139     | 2016 |
| 宮永 将, 高瀬 博, 川口 龍史, 鴨居 功樹, 清水 健太郎, 横田 眞子, 杉田 直, 望月 學                                                                                     | 東京医科歯科大学眼科におけるぶどう膜炎臨床統計 1998年～2001年と2007年～2011年の比較                                                                                                                        | 日本眼科学会雑誌                  | 119   | 678-685     | 2015 |
| 尾碇 憲子, 川口 龍史, 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包括的感染症PCRの有用性.                                                                                                                                        | 臨床眼科.                     | 69    | 1323-1327   | 2015 |

