

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業

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

平成26年度～27年度 総合研究報告書

研究代表者 出雲 周二

平成28(2016)年 3月

目 次

I 総合研究報告----- (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

- (資料 1) 研究まとめ 研究代表者 出雲周二
- (資料 2) 研究まとめ 分担研究者 岡山昭彦
- (資料 3) 研究まとめ 分担研究者 中村龍文
- (資料 4) 研究まとめ 分担研究者 高嶋博
- (資料 5) 研究まとめ 分担研究者 久保田龍二、中川正法
- (資料 6) 研究まとめ 分担研究者 山野嘉久
- (資料 7) 研究まとめ 分担研究者 藤田次郎
- (資料 8) 研究まとめ 分担研究者 川上純
- (資料 9) 研究まとめ 分担研究者 鴨居功樹
- (資料10) 研究まとめ 分担研究者 中尾久美子
- (資料11) 研究まとめ 分担研究者 松浦英治
- (資料12) HAM診療マニュアル第2版
- (資料13) HTLV-1関連ぶどう膜炎 診療の手引き2015
- (資料14) HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引(Q&A)案
- (資料15) HTLV-1陽性シェーグレン症候群患者の手引き
- (資料16) HTLV-1陽性の糞線虫症患者診療の手引き

II 研究成果の刊行に関する一覧表----- (145)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
総合研究報告書

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。本研究の成果として、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。糞線虫感染と HTLV-1 感染の関連を検討し、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。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
長崎国際大学人間社会学部 教授 中村龍文
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
教授 高嶋博
京都府立大学大学院・医学研究科
教授 中川正法
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
准教授 久保田龍二

聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター
准教授 山野嘉久
琉球大学大学院 教授 藤田次郎
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科
教授 川上純
東京医科歯科大学医学部付属病院
講師 鴨居功樹
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
准教授 中尾久美子
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
講師 松浦英治

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初めて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。

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、HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患の概念の確立をめざすとともに、自験例の再調査を通して各疾患に共通の問題点とその対策を検討し、診療指針作成など、HTLV-1 感染症総合的対策に資する診療基盤を整備することを目的とした。

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

対象疾患は HTLV-1 との関連が疑われ、すでに患者の診療実績の蓄積が進んでいる以下の疾患とした。

- (1) HTLV-1 関連脊髄症(HAM)
- (2) HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患
 - HTLV-1(関連)ぶどう膜炎
 - HTLV-1 陽性関節リウマチ
 - HTLV-1 陽性シェーグレン症候群
 - HTLV-1 陽性炎症性筋疾患
 - HTLV-1 陽性重症糞線虫症

(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

HAM 患者 686 例のデータベースを用いた長期予後の解析から、複数の合併症の有無と重症度との関連が示唆された。それを元に HAM の合併症の診断アルゴリズムを作成した。

HAM の診断基準となる髄液抗 HTLV-1 抗体価測定法の妥当性を検討し、従来の PA 法と現在一般に採用されている CLEIA 法、CLEA 法が強い相関を有しており、診断基準、重症度基準として採用可能であることを明らかにした。

HAM に家族集積性があること、また、その臨床的特徴を明らかにした。HAM 発症の感受性遺伝子同定を目的とした遺伝子解析により候補遺伝子が絞り込まれた。

「HAMねっと」を活用した疫学調査により、発症早期の高い疾患活動性(急速進行)が予後不良因子となること、さらに急速進行に関与する因子として高齢発症、輸血歴が重要であることを示した。また、前向きコホート調査研究により、HAM患者の歩行障害指標、ADL指標が有意に悪化していること、全国の投薬治療実態、ステロイド内服の継続が進行抑制(長期予後改善)に有効である可能性を示した。

HTLV-1陽性ドナーから陰性レシピエントへの生体腎移植は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健康危険情報として報告した

HAMの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。

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」を作成し、全国に配布した。

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

鹿児島大学、東京医科歯科大学、東京大学医学研究所病院、宮田眼科病院で症例の選定、調査をすすめ、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、診断した200例の全身的予後について検討した。ATLの合併2例、HAMの合併25例、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)後にぶどう膜炎を発症していた。ぶどう膜炎を発症した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ことを指摘した。

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。72%の施設でHTLV-1感染による眼疾患についての情報提供が必要であるとの回答が得られ、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.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。これらの結果を踏まえ「HTLV-1関連ぶどう膜炎の診療の手引き」を作成した。

2) シェーグレン症候群

これまで、HTLV-1感染はシェーグレン症候群のリスクファクターで、HAMにはシェーグレン症候群が高頻度に合併することが明らかになっている。疫学的な観点から長崎大学で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、原著論文として報告した。これらの結果をふまえ、現時点で、シェーグレン症候群の診療開始時に抗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、腺症状のみ場合は補充療法を、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、「抗HTLV-1抗体陽性のシェーグレン症候群の診療の手引き」を作成した。

3) 炎症性筋疾患

炎症性筋疾患の疫学的検討からHTLV-1関連炎症性筋炎の存在が示唆されているが、まだ一般に認知されるに至っていない。HAM患者のなかに炎症性筋疾患が存在する可能性を考え、鹿児島大学のHAM患者の筋力障害パターンを解析し、HAMの筋力低下は腸腰筋の選択性が高

いが、上肢屈筋群や近位筋・体幹筋の筋力低下も認められ、一般的な痙性脊髄麻痺患者にみられる伸展筋群優位の痙性麻痺とは異なっていることを示した。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をしめした。また、疫学調査でも鹿児島大学の炎症性筋疾患では高率に HTLV-1 抗体陽性で、炎症性筋疾患の病態に HTLV-1 感染が関与している可能性が示唆された。

4) 糞線虫症

琉球大学で HTLV-1 感染の有無と糞線虫症の病態について調査を進めた。全体の糞線虫感染率は 5.2 %で、男性は女性より有意に高かった。また感染率は若年者ほど低く、1960 年以降出生の患者には糞線虫感染を認めなかった。HTLV-1 感染率は 13.6%で、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く、重複感染者において、移植、免疫抑制療法、抗癌化学療法により播種性糞線虫感染症、または糞線虫過剰感染症候群を呈し易いことを明らかにした。また、1960 年以前に生まれた症例の糞線虫と HTLV-1 感染の有無を検索することにより、重症糞線虫感染症を予防することができる可能性を示した。

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」を策定した。

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。宮崎大学、長崎大学が協力して、大規模な患者情報の解析をすすめた。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。

以上の成績および 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疾患について、「HTLV-1 感染症」として

包括的に捕らえ、HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患の概念の確立をめざすとともに、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。

本研究の成果として、各対象疾患について、診療実態調査が、HTLV-1 感染が引き起こす難治性炎症性疾患であるとの共通の認識のもとですすめられ、その解析結果を踏まえて、HAM の重症度分類の整備、「HAM 診療マニュアル改訂版」、「HTLV-1 関連ぶどう膜炎の診療の手引き」、「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引」、「抗 HTLV-1 抗体陽性のシェーグレン症候群の診療の手引き」、「HTLV-1 陽性糞線虫症の診療の手引き」の策定がすすめられた。いずれも希少難治性疾患を対象にしており、エビデンスに乏しい中で、HTLV-1 高侵淫地区で得られた診療経験を踏まえて作成され、診療経験の少ない地域で役に立つ診療ガイドとして作られている。これらの成果物はエキスパートにより作成された診療の現場に役立つもの、という意義とともに、それぞれのエキスパートが一堂に会して、これらの疾患を包括的に「HTLV-1 感染症」という、共通の認識のもとに議論を踏まえ作成されたもので、HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患の概念の確立をめざした基盤形成の第一歩となるものとしての意義も大きいと思われる。

本研究遂行のあたり、対象とした疾患の研究者に加え、皮膚科、呼吸器科、泌尿器科の研究者にも研究協力者として参加いただいた。その他にも、多くの病態と HTLV-1 感染との関連が示唆されている。今後、HTLV-1 感染との関連が想定される種々の慢性炎症性疾患を包括して、その対策を研究する体制へと発展していくことが望まれる。

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ピエントへの生体腎移植は、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

平成 26 年度

出雲周二

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

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

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

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

岡山昭彦

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

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

中村龍文

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

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

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

[4]中村龍文: 瘧性対麻痺(HAMを含む). 今日の治療指針: 897-899, 2015, 医学書院.

高嶋博

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

[2]Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H. Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLOS ONE.* 2014;9(5):e86144.

[3]Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, Takashima H, Watanabe O, Fukata Y, Fukata M. Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci.* 2014;34(24):8151-63.

[4]Saito M, Tanaka R, Fujii H, Kodama A, Takahashi Y, Matsuzaki T, Takashima H, Tanaka Y. The neutralizing function of the anti-HTLV-1 antibody is essential in preventing in vivo transmission of HTLV-1 to human T cells in NOD-SCID/ β 2m^{-/-} (NOG) mice. *Retrovirology.* 2014;11(1):74.

[5]Maeda K, Idehara R, Hashiguchi A, Takashima H. A family with distal hereditary motor neuropathy and a K141Q mutation of small heat shock protein HSPB1. *Intern Med.* 2014;53(15):1655-8.

[6]Hashiguchi A, Takashima H et al. Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs *J Peripher Nerv Syst.* In press

[7]Eiji Matsuura, Ryuji Kubota, Yuetsu Tanaka, Hiroshi Takashima and Shuji Izumo. Visualization of HTLV-1 Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015 ;74(1):2-14.

[8]松浦英治 高嶋博 HTLV-1 関連脊髄症 別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患 3(1), p.29-35, 2014 年

[9]松浦英治 出雲周二 HTLV-1 associated myelopathy (HTLV-1 関連脊髄症; HAM) - 日常臨床における HTLV-1 の理解と HAM 診断のピッ

トフォーラ - 脊椎脊髄ジャーナル 27(8), p.747-753, 2014 年

久保田龍二

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

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

山野嘉久

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

[2]Araya N, Sato T, Ando H, Tomaru U, Yoshida M, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Nakajima T, Nishioka K, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y.

HLVL-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells. J Clin Invest, 124(8):3431-3442, 2014.

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

[4]Coler-Reilly A, Ando H, Yamano Y. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic

inflammation in human T lymphotropic virus type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Clinical and Experimental Neuroimmunology, 5(108-109), 2014.

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

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

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

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

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

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

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

藤田次郎

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

[2]腓液から活動性の糞線虫を認めた一例 東新川実和、平田哲生、大城 勝、石川雅士、田中照久、岸本一人、外間 昭、金城 渚、金城福則、

藤田次郎 *Clinical Parasitology* 24(1): 84-86, 2014

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

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

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

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

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

川上純

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

[2]Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Iwamoto N, Horai Y, Kawakami A, Nakamura T.

Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Nov;53(11):1977-83.

鴨居功樹

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

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

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

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

松浦英治

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

[2]Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H. Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLOS ONE.* 2014;9(5):e86144.

[3]Ohkawa T, Satake S, Yokoi N, Miyazaki Y, Ohshita T, Sobue G, Takashima H, Watanabe O, Fukata Y, Fukata M. Identification and characterization of GABA(A) receptor autoantibodies in autoimmune encephalitis. *J Neurosci.* 2014;34(24):8151-63.

[4]Saito M, Tanaka R, Fujii H, Kodama A, Takahashi Y, Matsuzaki T, Takashima H, Tanaka Y. The neutralizing function of the anti-HTLV-1 antibody is essential in preventing in vivo transmission of HTLV-1 to human T cells in NOD-SCID/ β 2-microglobulin (NOG) mice. *Retrovirology.* 2014;11(1):74.

[5]Maeda K, Idehara R, Hashiguchi A, Takashima H. A family with distal hereditary motor neuropathy and a K141Q mutation of small heat shock protein HSPB1. *Intern Med.* 2014;53(15):1655-8.

[6]Hashiguchi A, Takashima H et al. Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs *J Peripher Nerv Syst.* In press

[7]Eiji Matsuura, Ryuji Kubota, Yuetsu Tanaka, Hiroshi Takashima and Shuji Izumo. Visualization of HTLV-1 Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015 ;74(1):2-14.

[8]松浦英治 高嶋博 HTLV-1 関連脊髄症 別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患 3(1), p.29-35, 2014 年

[9]松浦英治 出雲周二 HTLV-1 associated myelopathy (HTLV-1 関連脊髄症; HAM) - 日常臨床における HTLV-1 の理解と HAM 診断のピットフォール - 脊椎脊髄ジャーナル 27(8),p.747-753, 2014 年

平成 27 年度
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 - . *Clinical Neuroscience*, 33(12): 1369-1371, 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, Uchimaruk 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, 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]

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, 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. [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 Neurovirol.* 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.

藤田次郎

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

平成 26 年度

出雲周二

[1]Izumo S. Neuropathology of Retrovirus Infection. International Workshop 3, Infection and Other Inflammation, 2014 年 5 月 21 日 第 55 回日本神経学会 福岡市

[2]児玉大介, 出雲公子, 久保田龍二, 松崎敏男, 高嶋 博, 出雲周二:HTLV-1 感染細胞のウイルスアセンブリーは N-アセチルラクトサミンとガレクチン-3 である。2014 年 5 月 21 日 第 55 回日本神経学会 福岡。

[3]児玉大介, 久保田龍二, 松崎敏男, 高嶋 博, 出雲周二:HAM 患者 CD4+T 細胞表面の N-アセチルラクトサミン - ガレクチン-3 格子は細胞外ウイルス会合体かもしれない。2014 年 9 月 6 日 第 19 回日本神経感染症学会 金沢。

岡山昭彦

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

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

[3]Okayama A, Iwanaga M, Sagara Y, Hidaka T, Umekita K, Nakano K, Watanabe T, Yamano Y, Horai Y, Nakamura H, Kawakami A. Human T-Lymphotropic Virus Type 1 Biomarkers in

Patients with Rheumatoid Arthritis. 2014
ACR/ARHP ANNUAL MEETING. 2014. Boston
[4]梅木一美, 橋倉悠輝, 山本成郎, 岡山昭彦.
HTLV-1 抗体確認試験としての Line
Immunoassay の有用性. 第 61 回日本臨床検査
医学会学術集会. 2014. 福岡市
[5]Okayama A. HTLV-1 infection and associated
diseases. Seminar in Department of Immunology
and Infectious Diseases, HSPH. 2014. Boston
[6]岡山昭彦, HTLV-1 感染症と慢性炎症性疾患.
京都大学ウイルス研究所セミナー. 2014. 京都市

中村龍文

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

Symposium of HTLV-I in Brazil. Dec, 2014, São
Paulo, Brazil.

高嶋博

[1]エクソーム解析による HAM 疾患感受性遺伝子
の探索 Exome sequencing identifies novel rare
variants in HAM/TSP 野妻智嗣, 松浦英治, 久
保田龍二, 児玉大介, 松崎敏男, 渡邊 修, 三井
純, 石浦浩之, 高橋祐二, 山野嘉久, 森下真一,
辻省次, 出雲周二, 高嶋 博 2014 年 5 月 21 日
第 55 回日本神経学会 福岡市
[2]過去 10 年間に当科に入院した HAM 患者 144
人の筋力低下パターンの検討 松浦英治, 野妻
智嗣, 松崎敏男, 渡邊 修, 久保田龍二, 出雲周
二, 高嶋 博 2014 年 5 月 21 日 第 55 回日本神
経学会学術集会 福岡市 (ポスター)
[3]HTLV-1 関連脊髄症の疾患活動性と発症年齢
の関係 - HAM は発症年齢が高いほど急速進
行する - 松浦英治, 大窪隆一, 渡邊 修, 高嶋
博 2014 年 6 月 14 日 第 51 回日本老年医学会
福岡市 (口演)
[4]Clinical manifestation and disease course of the
patient with HAM/TSP Eiji Matsuura, Satoshi
Nozuma, Osamu Watanabe, Hiroshi Takashima
2014 年 7 月 10 日 13th ICNMD, Nice, France (ポ
スター)
[5]次世代シーケンサーによる HAM 疾患感受
性遺伝子の探索 野妻智嗣, 松浦英治, 久保田
龍二, 児玉大介, 松崎敏男, 渡邊 修, 三井純,
石浦浩之, 高橋祐二, 山野嘉久, 森下真一, 辻
省次, 出雲周二, 高嶋 博 2014 年 8 月 23 日第
1 回 HTLV-1 学会 東京都 (口演)
[6]過去 10 年間に当科に入院した連続 HAM 患
者の筋力低下パターン 松浦英治, 野妻智嗣, 松崎
敏男, 渡邊 修, 久保田龍二, 出雲周二, 高嶋
博 2014 年 9 月 6 日 第 19 回神経感染症学会学
術集会 金沢市 (口演)

久保田龍二

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

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

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

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

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

[6]久保田龍二、松崎敏男、高嶋 博、出雲周二：HTLV-1 HBZ 特異的 CTL のエピトープ同定と HAM における検出。第 19 回日本神経感染症学会学術集会。2014 年 9 月、金沢

山野嘉久

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

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

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

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

[5]山野嘉久、木村美也子、八木下尚子、鈴木弘子、石川美穂、小池美佳子、齋藤 祐美、新谷奈津美、佐藤知雄、高田礼子。HAM 患者登録システム「HAM ねっと」を用いた疫学的解析。第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会、2014 年 8 月 22 日～24 日、東京都(港区)。

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

[7]新谷奈津美、佐藤知雄、安藤仁、外丸詩野、Ariella Coler-Reilly、八木下尚子、山内淳司、長谷川温彦、神奈木真理、田中勇悦、宇都宮與、山野嘉久。HTLV-1 による HTLV-1 関連脊髄症(HAM)病原性 T 細胞の発生機構の解析。第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会、2014 年 8 月 22 日～24 日、東京都(港区)。

[8]八木下尚子、有厚厚孝、菊池崇之、木村未祐奈、佐藤健太郎、石川美穂、鈴木弘子、小池美佳子、齋藤祐美、新谷奈津美、佐藤知雄、木村美也子、高田礼子、山野嘉久。HTLV-1 関連脊髄症(HAM)患者登録システム「HAM ねっと」の患

者満足度調査. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日 ~ 24 日, 東京都(港区).

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

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

[11]寺田裕紀子, 鴨居功樹, 山野ちなみ, 山野嘉久. HTLV-1 キャリアに合併した関節リウマチに対する生物学的製剤の使用で HTLV-1 ぶどう膜炎と HTLV-1 関連脊髄症が悪化した 1 例. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日 ~ 24 日, 東京都(港区).

[12]石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 藤井理沙, 最知直美, 宇都宮與, 山野嘉久, 菅野純夫, 植田幸嗣. CD4 陽性 T 細胞を用いた膜プロテオーム解析による HTLV-1 関連脊髄症に対する新規治療標的分子の探索. 第 1 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2014 年 8 月 22 日 ~ 24 日, 東京都(港区).

[13]山野嘉久. HAM の炎症慢性化における astrocyte を介した炎症悪性ループの重要性. 第 55 回日本神経学会学術大会, 2014 年 5 月 21 日 ~ 5 月 24 日, 福岡県(福岡市).

[14]菊池崇之, 有福厚孝, 木村未祐奈, 佐藤健太郎, 本橋隆子, 木村美也子, 網中雅仁, 高田礼子, 八木下尚子, 山野嘉久. 患者 QOL の改善に向けた患者レジストリの満足度調査. 第 55 回日本神経学会学術大会, 2014 年 5 月 21 日 ~ 5 月 24 日, 福岡県(福岡市).

藤田次郎

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

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

川上純

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

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

鴨居功樹

[1]Koji Kamoi, Yukiko Terada, Kazunori Miyata, Manabu Mochizuki, Kyoko Ohno-Matsui.

Analysis of complications in patients with HTLV-1 uveitis. Asia-ARVO 2015.02.17

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

[3]川口龍史, 尾碇憲子, 村上喜三雄, 鴨居功樹, 高瀬博, 杉田直, 造血器悪性疾患に合併した眼底病変に対する前房水を用いた包括的感染症

PCRの有用性,第68回日本臨床眼科学会,神戸,2014.11.13

[4]寺田裕紀子,鴨居功樹,山野ちなみ,山野嘉久, HTLV-1 キャリアに合併した関節リウマチにおける生物学的製剤の使用でHTLV-1ぶどう膜炎とHTLV-1関連脊髄症が悪化した1例,第1回日本HTLV-1学会学術集会,2014.08.22

[5]鴨居功樹,寺田裕紀子,宮田和典,望月學, HTLV-1ぶどう膜炎の臨床像,第1回日本HTLV-1学会学術集会,2014.08.22

[6]軽部央子,鴨居功樹,堀江真太郎,高瀬博,大野京子,望月學,アダリムマブ導入でベーチェット病のぶどう膜炎を抑制できた一例,第48回日本眼炎症学会,東京,2014.07.04

[7]福地麗,宮永将,高瀬博,鴨居功樹,横田眞子,赤尾信明,望月學,東京医科歯科大学における眼トキソカラ症の検討,第25回日本臨床寄生虫学会,2014.06.14

[8]鈴木さやか,鴨居功樹,高瀬博,大野京子,富澤大輔, Myeloid/NK cell precursor acute leukemia の経過中に眼内浸潤がみられた1例,第118回日本眼科学会総会,東京,2014.04.02

松浦英治

[1]エクソーム解析によるHAM疾患感受性遺伝子の探索 Exome sequencing identifies novel rare variants in HAM/TSP 野妻智嗣,松浦英治,久保田龍二,児玉大介,松崎敏男,渡邊 修,三井純,石浦浩之,高橋祐二,山野嘉久,森下真一,辻省次,出雲周二,高嶋 博 2014年5月21日 第55回日本神経学会 福岡市

[2]過去10年間に当科に入院したHAM患者144人の筋力低下パターンの検討 松浦英治,野妻智嗣,松崎敏男,渡邊 修,久保田龍二,出雲周二,高嶋 博 2014年5月21日 第55回日本神経学会学術集会 福岡市(ポスター)

[3]HTLV-1関連脊髄症の疾患活動性と発症年齢の関係 - HAMは発症年齢が高いほど急速進行する - 松浦英治,大窪隆一,渡邊 修,高嶋

博 2014年6月14日 第51回日本老年医学会福岡市(口演)

[4]Clinical manifestation and disease course of the patient with HAM/TSP Eiji Matsuura, Satoshi Nozuma, Osamu Watanabe, Hiroshi Takashima 2014年7月10日 13th ICNMD, Nice, France (ポスター)

[5]次世代シーケンサーによるHAM疾患感受性遺伝子の探索 野妻智嗣,松浦英治,久保田龍二,児玉大介,松崎敏男,渡邊 修,三井純,石浦浩之,高橋祐二,山野嘉久,森下真一,辻省次,出雲周二,高嶋 博 2014年8月23日 第1回HTLV-1学会 東京都(口演)

[6]過去10年間に当科に入院した連続HAM患者の筋力低下パターン 松浦英治,野妻智嗣,松崎敏男,渡邊 修,久保田龍二,出雲周二,高嶋 博 2014年9月6日 第19回神経感染症学会学術集会 金沢市(口演)

平成27年度

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: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

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- γ 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, 橋茉莉花, 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]夢田まや子, 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・治療への応用 ~ 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の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, 賣來吉朗, 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

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: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

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許出願予定

平成 26 年度

中村龍文

[1]HTLV-I 関連脊髄症の予防または治療剤 特許出願中、(日本)特願 2013-538578、(米国) 14/351,242、(欧州)12840392.0.

[2]排尿障害の予防・治療剤(特許出願中、特願 2011-269262、PCT/JP2012/067984)。

山野嘉久

[1]特願 2014-226719、発明者:植田幸嗣, 石原 誠人, 山野嘉久, 出願年月日:2014 年 11 月 7 日、ヒト T リンパ好性ウイルス-1 (HTLV-1)関連脊髄症(HAM/TSP)の検査方法、及び検査用キット

[2]特願 2014-209669、発明者:山野嘉久、清野研 一郎、武藤真人、出願年月日:2014 年 10 月 14 日、T 細胞の製造方法および医薬

[3]特許取得:特許番号:第 5552630 号、登録日: 2014 年 6 月 6 日、出願番号:特願 2008-274514、

[4]発明者:山野嘉久、新谷奈津美、出願年月日: 2008 年 10 月 24 日、HTLV-I 関連脊髄症を治療または予防するための医薬、および HTLV-I 関連脊髄症の患者に対する抗体療法の効果を試験する方法

平成 27 年度

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

分担研究課題：HAM 患者髄液中抗 HTLV-1 抗体価の PA 法、CLIA 法、 CLEIA 法による測定法における判定基準の検討

研究分担者：出雲 周二 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究協力者：児玉 大介、久保田 龍二 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

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近年は標準的に使用されている。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。

研究方法：

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、HAM47例、キャリア15例、陰性対照18例の血清・髄液検体について、1)PA法：セロディアHTLV-1(富士レビオ)、2)CLIA法：アーキテクト・HTLV-1(アボット・ジャパン)、3)CLEIA法：ルミパルス f HTLV-1(富士レビオ)の3つの方法で抗HTLV-1抗体価を測定し比較した。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。

研究結果：

(1)従来PA法と現在一般に採用されているCLIA法、CLEIA法を同一血清、髄液検体で測定し比較した。その結果、PA法とCLIA法、CLEIA法はそれぞれ強い相関を有し、診断基準、重症度基準として採用可能であると考えられた。

(2)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。

(3) 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。

(4) 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、キャリア血清においては回帰不能である

(5) HAM とキャリアの比較では、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。

D. 考察

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。

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、換算可能であるため、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 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。

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。

分担研究課題：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）

A．研究目的

HTLV-1 感染を合併している難治性慢性炎症性疾患患者において ATL や HAM の発症頻度が増大しているのか否か、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。これらの疑問について一般医療機関からの情報提供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の特徴、ウイルスマーカー等の検討を行い、また本研究班以外の研究班との共同研究結果や文献的報告を参考にして、「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) ウイルスマーカーの検討

抗体測定： Chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA 法・富士レピオ) を用いて HTLV-1 抗体のスクリーニングを行い、抗体スクリーニング検査で陽性となった患者についてはウエスタンブロット法で確認を行った。抗体価は particle agglutination assay (PA 法・富士レピオ) を用いて、血清の階段希釈を行い、最終陽性倍率を抗体価とした。 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 HTLV-1 pX 領域について測定した。プロウイルス量は末梢血単核細胞 (PBMC) 100 個あたりに換算して算出した。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。

3) 「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引」の作成

上記研究結果に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「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) より実験的研究成果をあわせて検討し、また文献的検討も加えて「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引」の作成を試みた。

(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．結果

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、病勢を表すマーカーも高かった。また TNF 阻害薬の投与を受けている患者の解析でも、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。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 ATL 発症危険因子であるプロウイルス量、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、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。

このような観察研究結果に加え、AMED 研究班との共同研究より得られた臨床的、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、「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引」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 診療委員会より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。最終案を作成、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、これを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、実際の診療現場よりの意見を改善に役立てる予定である。

D．考察

今回の研究から、HTLV-1 陽性関節リウマチ患者の特徴として、少なくとも TNF 阻害剤の投与患者の検討結果では、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は、炎症反応が強く、TNF 阻害薬投与後の治療抵抗性も観察された。さらに大規模な検討により確認する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まだまだ不十分と考えたためである。しかしその作成過程で、日本リウマチ学会、日本 HTLV-1 学会における検討、意見を聴取したことで、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。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。

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、今後も検討を続けさらに改善を行いたい。

分担研究課題：HTLV-I 関連脊髄症(HAM)の排尿機能障害に対する経口プロスルチアミン療法の効果 - 過活動膀胱に対する効果と尿中バイオマーカーの変化の解析を中心として

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

(研究の背景)

HTLV-I 関連脊髄症(HAM)では下肢運動機能障害のみならず、膀胱機能障害による排尿障害がほぼ必発する。HAM における排尿障害では一般的に頻尿や尿意切迫感に代表される過活動膀胱が強く出現し、その症状は Quality of Life(QoL)に大きな影響を及ぼしている。さて、HAM に対する治療は現在、副腎皮質ホルモンやインターフェロン などによる免疫修飾療法が主流である。しかし、HAM は長期治療を必要とする疾患であるため、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 HAM に対する新規治療法として、HTLV-I 感染細胞に対してアポトーシスを誘導出来るプロスルチアミン(アリナミン®)による経口療法を試み、その下肢運動機能・排尿機能改善効果を報告してきた。平成 26 年度・27 年度の 2 年間に亘り、排尿機能障害の中で過活動膀胱の変化に焦点をあて、その治療効果と尿中バイオマーカーの変化の関係について解析した。

(方法)

- 1) 対象：過活動膀胱の診断基準に合致した HAM 患者 16 名(女性 13 名：男性 3 名)。年齢 31～80 歳(平均 61.5 歳)。罹病期間：3～45 年。
- 2) 薬剤投与：カプセル化経口プロスルチアミン(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：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> 過活動膀胱症状質問票(OABSS) <他覚症状> 尿流動態検査(UDS) <尿中バイオマーカー> a)NGF/Crea b)ATP/Crea c)8-OHdG d)PGE2

(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。

(結果)

- 1) 自覚症状の変化：
プロスルチアミン投与によって OABSS は 16 名中 12 名で改善した。夜間頻尿と尿意切迫感の項目で有意に改善を示し、OABSS の合計スコアでは有意に改善を示した(P=0.0035)。
- 2) 尿流動態検査(UDS)における変化：
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(P=0.0034)、排尿筋圧は 20.5±17.6cmH₂O から 30.3±16.3cmH₂O(P=0.0053)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(P=0.064)へ改善傾向を示した。また、HAM 患者の膀胱

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。

3) 尿中バイオマーカーの変化：

過活動膀胱のバイオマーカーである尿中NGF/Creaは 219.3 ± 137.0 pg/mlから 136.9 ± 74.3 pg/mlへ($P=0.0437$)、尿中ATP/Creaは 62.2 ± 104.6 pmol/mlから 20.1 ± 31.1 pmol/mlへ($P=0.0174$)、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。さらに過活動膀胱に加えて慢性炎症時のマーカーでもある尿中8-OHdGは 25.4 ± 19.3 ng/mlから 4.6 ± 12.0 ng/mlへ($P=0.0029$)、尿中PGE2は 7277.8 ± 3757.3 pg/mlから 5769.1 ± 2784.7 pg/mlへ($P=0.0262$)、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。

4) 安全性について：

すべての症例において有害事象の発現は認められなかった。

(考察)

我々はこれまでにHAM患者に対する経口プロスルチアミン療法の有効性を報告してきた。今回、過活動膀胱の変化に焦点をあて、その治療効果と尿中バイオマーカーの変化について解析した。その結果、本療法によってOABSSスコアは有意に改善し、この自覚症状の改善はUDSによって確認された。今回の解析において特筆すべき点は、過活動膀胱の尿中バイオマーカーであるNGFおよびATPの有意な低下を明らかにしたことであった。すなわち、本療法による過活動膀胱の改善はこれら尿中バイオマーカーの変化によっても裏付けられた。さらに、興味あることに慢性炎症の尿中マーカーでもある8-OHdGおよびPGE2も有意に低下した。HAMにおける排尿機能障害は神経因性膀胱が原因として捉えられているが、この二つのマーカーの改善は炎症の改善を示唆している。我々は以前にHAM患者膀胱は慢性間質性膀胱炎を呈していることを報告しているが、プロスルチアミンが膀胱局所で効果を発現している可能性がある。いずれにせよ、効果発現の機序に関しては今後の詳細な解析を検討する必要があるものの、プロスルチアミンはHAM患者における過活動膀胱を有意に改善させる活性を持っていることが今回の解析によって明らかにされた。

(結論)

HAMに対する経口プロスルチアミン療法はHAM患者に特徴的な過活動膀胱に対してOABSS、UDS、および尿中バイオマーカーにおいて著明な改善効果を示すことが明らかにされた。プロスルチアミンはHAM患者における排尿障害に対する有望な新規治療薬となり得る可能性がある。

分担研究課題： HAM の臨床症状；進行の程度、性差、筋力低下について

研究分担者：高嶋博 ・ 鹿児島大学神経内科・老年病学 ・ 教授

HAM は HTLV-1 感染によって起こる慢性炎症性の脊髄疾患で、臨床的にはほぼ下肢に限局した痙性脊髄麻痺を来す疾患である。HAM の発症は 40 歳台から 50 歳台が中心で、国内の患者数は 3000 名強と推定され、女性患者が男性の 2 倍以上多いことがわかっている。しかし、感染から発症までなぜそれほどの期間を要するのか、なぜわずか 0.3-3% 前後の HTLV-1 キャリアにしか発症しないのかなど、依然不明である。HAM は比較的高齢に多い組みとめられることや、女性に多いことから筋力低下の目立つ世代で症状が顕著である可能性も否定できない。また、HTLV-1 の感染はその多くが母児感染と考えられてきたが、近年水平感染による感染の関与が問題視されつつある。母児感染と、輸血感染や性行為感染などの水平感染では非感染者の免疫学的寛容に差があると考えられ、性行為感染による水平感染は、女性における HAM 発症者をより増やしたり、あるいは強い免疫応答による高い疾患活動性の HAM を発症させる可能性もある。しかしながら母児感染と水平感染、年齢や性別で HAM の発症頻度や臨床症状に差があるのかわかっていない。そこで、本研究で我々は連続入院 HAM 患者 124 名の臨床データを解析し、男女別に HAM 患者の臨床データを比較することで女性 HAM 患者の疫学的、臨床的特徴を明らかにし、水平感染が HAM 発症に関与する可能性や臨床経過へ与える影響を検討する試みを行った。

結果、女性患者(93人)は男性患者(31人)のちょうど3倍存在した。しかし女性の発症年齢は男性のそれと比べて高くなく、むしろすこし若い傾向が明らかとなった。年代別に見た発症年齢 傾向でもそのピークは男性と比べてむしろ少し若い傾向が明らかとなった。また、臨床症状では男女で左右差はなく、OMDS による重症度でも女性と男性では有意な差はなかった。進行経過の評価として発症から車椅子までの期間を比較したがこれも差は認められなかった。経過中、2年間に3段階以上進行した症例を急速進行例としてその割合を比較したが、男女間で有意な差はなく、むしろ男性のほうが多い傾向が認められた。急速進行例は高齢者に多いという報告もあるため、年齢別に急速進行例の割合を比較したところ、男女とも発症年齢とともに急速進行例の割合が増加することが明らかになった。しかし、急速進行例は、女性よりも男性のほうが高齢者に偏っている傾向が認められた。

これらの結果からは女性発症者と男性発症者の発症年齢、病気の経過(急速進行・緩徐進行) いずれにも男女の差は見られず、水平感染が HAM 発症に関係していることを示唆する結果は得られなかった。しかし母児感染キャリアに比べて水平感染キャリアは圧倒的に少ないと考えられ、水平感染と HAM 発症の関連については今後の更なる検討が必要である。

分担研究課題： 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

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て、全国の HAM 専門家で策定委員会を組織し、HAM 診療マニュアル第 2 版の作成を行った。

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。

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 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、主に以下の 2 点を検討した。

（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。これに対し、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。

(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。これに対し、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。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。

また、運動障害度の評価についても議論を行い、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。

分担研究課題：HAM の自然経過ならびに予後不良因子に関する解析

研究分担者：山野 嘉久・聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター・准教授

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は、進行性の脊髄傷害による重篤な機能障害を呈する疾患で、患者は長期の療養を強いられているのが現状である。そのため HAM の最終的な治療目標は長期予後の改善であり、その目標を達成するためには、HAM の自然経過を解明し、かつ患者の長期予後と関連する予後不良因子やバイオマーカーを明らかにし、増悪を未然に防ぐ対策を盛り込んだ診療指針の作成が急務である。

そこで本研究では、2012 年度から我々が構築し運営している全国の HAM 患者レジストリ (HAM ねっと) に登録されている 383 例の本邦 HAM 患者 (2014 年度までにデータ収集・固定したコホート) のデータを用いて歩行障害の経過に関する結果を抽出した。その結果、HAM の歩行障害の進行速度 (中央値) は、歩行障害発現から片手杖歩行まで 10.4 (±8.1) 年、両手杖歩行まで 14.3 (±8.6) 年、歩行不能まで 18.2 (±10.9) 年であった。また重要なことに、HAM 患者の経過には個人差が大きいことが示された。すなわち、発症後急速に進行し 2 年以内に片手杖歩行レベル以上に悪化する患者 (急速進行例) が全体の 19.7% 存在し、その集団は罹病期間が短いにもかかわらず長期予後は有意に悪く、さらに高齢発症や輸血歴のある患者の多いことが示された。一方、歩行障害発現から 10 年後でも軽症 (杖なしで歩行可能かつ階段昇降に手すり必要なし) な状態を維持した患者 (長期軽症例) は、その後の歩行障害の進行も緩やかであり、長期の予後は良好であることが示された。以上より、HAM は「発症早期の高い疾患活動性」が重要な予後不良因子であり、「高齢発症」と「輸血歴」がその関連因子であることが示された。

このように、HAM はその発症様式から「急速進行例」「緩徐進行例」「長期軽症例」に大まかに分類され、発症早期の経過は長期予後と相関するという特徴を有しており、HAM の診療において早期診断と発症早期の疾患活動性の評価、疾患活動性の高い患者への早期治療介入の重要性などが示唆された。しかしながら HAM の疾患活動性を歩行障害の進行速度のみから判断することは日常診療では容易でないことが多く、HAM 患者の疾患活動性の客観的な評価を実現するためには、疾患活動性判定バイオマーカーの同定と基準値の検討が必要である。そこで本研究では、HAM 患者の脊髄における炎症レベルを反映するバイオマーカーである髄液ネオプテリンと髄液 CXCL10 が、HAM 発症早期の疾患活動性を反映するバイオマーカーとして有用であるかを検討した。

急速進行例、緩徐進行例、長期軽症例の 3 群が示す髄液ネオプテリン濃度はそれぞれ 57.9 ± 22.0 , 18.9 ± 6.3 および 3.5 ± 1.3 pmol/mL と疾患活動性に応じた値を示し、「HAM

未発病 HTLV-1 感染者」群は 2.8 ± 1.4 pmol/mL と、さらに低い値を示した。また髄液 CXCL10 濃度は、急速進行例、緩徐進行例、長期軽症例において、それぞれ 9742.8 ± 6290.4 , 3925.0 ± 2012.2 および 485.8 ± 277.4 pg/mL と、ネオプテリンと同様、疾患活動性に応じた値を示し、「HAM 未発病 HTLV-1 感染者」群はさらに低い 47.0 ± 45.8 pg/mL であった。よって、発症様式の違いは、脊髄の炎症レベルの違いと相関している可能性が示唆された。また、HAM 患者の疾患活動性の異なる 3 群「急速進行例」「緩徐進行例」「長期進行例」間で ROC 解析を行い、感度・特異度を調べ、カットオフ値を設定した。現在の少数例のデータをもとに ROC 解析を実施すると、髄液ネオプテリンにおいては、急速進行例を緩徐進行例と分けるカットオフ値を 30 pmol/mL、長期軽症例を緩徐進行例と分けるカットオフ値 10 pmol/mL を設定することができた。また、非 HAM HTLV-1 感染者の髄液ネオプテリン濃度の平均値 + 2SD は 5.5 pmol/mL となり、HAM 以外の HTLV-1 感染者が示す髄液ネオプテリン濃度の基準値は 5 pmol/mL 以下と考えられた。一方、髄液 CXCL10 においては、急速進行例を緩徐進行例を分けるカットオフ値 を 6000 pg/mL、長期軽症例を緩徐進行例と分けるカットオフ値を 1000 pg/mL に設定することができた。さらに、非 HAM HTLV-1 感染者の髄液 CXCL10 濃度の平均値 + 2SD は 138.7 pg/mL となり、HAM 以外の HTLV-1 感染者が示す髄液 CXCL10 濃度の基準値は 140 pg/mL 未満と考えられた。

このように本研究では、HAM の歩行障害に関する経過の全体像を明らかとし、その経過の特徴から、急速進行例（高疾患活動性）、緩徐進行例（中疾患活動性）、長期軽症例（低疾患活動性）に大きく分類されることを示し、さらに疾患活動性の評価において髄液ネオプテリン濃度、髄液 CXCL10 濃度が有用であり、その基準参考値を設定した。またこれらの結果については、HAM の疾患活動性の評価に基づいた治療内容の検討を普及するために、本研究班で作成した「HAM 診療マニュアル第 2 版」に反映した。今後はさらに詳細な解析を進め、HAM 診療ガイドライン作成に資するより高いレベルのエビデンスを構築していくことが必要と考える。

分担研究課題：

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 教授

1. HTLV-1 と糞線虫感染の疫学的検討

- 対象：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 感染の関連性に関し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関してはロジスティック回帰分析を用い解析した。

- 結果：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。

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。

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。糞線虫感染と各がんの関連性は認めなかったが、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。

- 考察：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行われると考えられた。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

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。

- 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 μ 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。

- 糞線虫とHTLV-1の関連：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。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。

- 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。

分担研究課題：抗 HTLV-I 抗体陽性シェーグレン症候群の病態と診療の手引きについて

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 リウマチ・膠原病内科 講師

研究の前半で、抗 HTLV-I 抗体陽性シェーグレン症候群 (SS) の臨床像についての再評価を行い、後半ではこれらの結果を元に抗 HTLV-I 抗体陽性 SS の診療の手引きについて記載した。

1) 抗 HTLV-I 抗体陽性 SS の臨床像についての再評価

研究目的：

1993 年の SS 予備分類を用いた評価と現在使用している 2002 年の SS 基準での抗 HTLV-I 抗体陽性 SS の臨床的特徴について検討した。

研究方法：

現在の SS 基準 (American-European Consensus Group: AECG 基準) は旧基準と同様、6 項目中 4 項目陽性で SS と分類するが、大きな違いとして現在の基準は病理組織あるいは自己抗体のいずれかが陽性である必要がある。現在の基準を用いてヒストリカル・コホートを行った。

研究結果：

SS170 人 (45+125) のうち、45 人 (26.5%) が抗 HTLV-I 抗体陽性であった。SS を合併した HTLV-
関連脊髄症 (HAM) の頻度は 38.5% (10/26 人) : 1997 年の 60% とは Fisher's exact probability test では $p=0.068$ で有意差はなかった。10 名の HAM に合併した SS では、乾燥症状や唾液腺炎の程度は同様であったが、抗 Ro/SS-A 抗体出現は 3 例のみであった。HTLV-I 無症候性キャリア (AC) 合併 SS と抗 HTLV-I 抗体陰性 SS との比較でも、抗核抗体 40%、抗 Ro/SS-A, La/SS-B 抗体 30% であり有意に他群の出現率より低かった。また、HAM に合併した SS、AC 合併 SS、抗 HTLV-I 抗体陰性 SS の 3 群においてフォーカスコア (FS) の分布を検討したが、FS の程度は Mann-Whitney's U test にて同様の唾液腺炎であった。最後に、この 3 群において唾液腺グレードが 3 また 4 の有意な唾液腺炎を示す症例に限って臨床所見を比較した。サクソテストによる唾液分泌とシルマーテストによる涙液分泌量には 3 群間で有意差はなかったが、抗核抗体は Fisher's exact probability test では $p<0.01$ と HAM に合併した SS 群のみ有意に他の 2 群より低値であった。また、抗 Ro/SS-A, La/SS-B 抗体の出現頻度も HAM に合併した SS 群では、抗 HTLV-I 抗体陰性群より有意に低値 ($p < 0.05$) であった。AC 合併 SS とは有意差はなかったが、 $p=0.06$ と HAM 群で低い傾向が得られた。

考察：

これらの結果は、HAM に合併した SS における独立した臨床的特徴を示すものとなった。しかしながらヒストリカルコホートであり、SS を疑って口唇生検を行った症例に限るというバイアスがかかっている。今後は ESSDAI/ESSPRI など SS 疾患活動性指標も取り入れアメリカリウマチ学会新基準を用いた前方視野的評価も考慮すべきと考えられる。HAM 患者と異なり、HTLV-I キャリアでは WB による抗 HTLV-I 抗体の確認検査まではしておらず、HTLV-I 偽陽性が含まれる可能性がある。最後に、HTLV-I による SS 発症病態が解明されておらず、HTLV-I

SSが疾患概念として認められていない。今回のHAMに合併したSSに臨床的特徴の再評価の結果を元に基礎研究による病態解明を推進する必要性がある。

結論：

2002年のAECG基準によるHAMにおけるSS合併頻度、乾燥症状や唾液腺炎の程度および自己抗体の出現頻度は、1993年のヨーロッパ予備分類での評価時と同様であった。このことから、診断基準が替わっても抗HTLV-I抗体陽性SSにおいては一定の臨床的特徴を有していることが明らかとなり、抗HTLV-I抗体陽性SSという新たな概念が確立される可能性がある。(Nakamura H et al. BMC Musculoskelet Disord. 2015 Nov 4;16:335)

2) 抗HTLV-I抗体陽性SSの診療の手引きについて

研究目的：

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。

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した。

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する。

考察：

現時点で、SS診療開始時に抗HTLV-I抗体を測定の必要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。

結論：

現時点でSS診療における抗HTLV-I抗体測定の必要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。

分担研究課題：HTLV-1 眼関連疾患の調査

研究分担者：鴨居功樹 東京医科歯科大学 眼科

研究要旨：HTLV-1眼関連疾患であるHTLV-1ぶどう膜炎の診療指針の作成のために、宮崎、東京において実態調査を行い、眼科的、全身的な固有の合併症や予後不良因子を明らかにした。また全国アンケート調査を施行、解析することで、全国の診療の現状を明らかにし、眼科医師が診療に必要と考えている情報を反映した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）感染者は全国で約108万人と推定されているが、感染者の一部に難治性のHTLV-1ぶどう膜炎（HU）、成人T細胞白血病（Adult T cell Leukemia:ATL）関連眼病変を発症し、視力低下をきたす。HTLV-1感染者は近年、大都市圏への拡散傾向が明らかとなっており、眼科医は注意すべきだが、眼科領域での臨床的知見は十分に得られていない。

そこで、HTLV-1関連眼疾患の臨床所見を東京、宮崎において調査し、HTLV-1関連眼疾患の診断指針に必要と思われる自然経過、長期予後の観点から臨床所見、検査所見を、後ろ向き調査し、将来の診断指針を作成するための基盤となる情報を集める。

現状、HTLV-1関連眼疾患に関する知見は十分に眼科医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がどのような情報を必要と考えているか明らかではないため、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

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

また、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関連眼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。

当該臨床研究の実実施計画については、東京医科歯科大学倫理審査委員会に付議され、承認を得ている。

C. 研究結果

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

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

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

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

図1

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

図1に示すように、HUの眼内の炎症部位は、宮崎、東京どちらにおいても、硝子体混濁は8割以上にみられ、非常に特徴的な所見であることが明らかになった。同様に、網膜血管炎は約4割にみられた。

図2

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

HUの眼合併症を図2に示す。宮崎、東京ともに緑内障が最も多くみられ、続いて白内障、ドライアイの順であった。東京では、比較的白内障とドライアイの合併が宮崎に比較して、多かった。不可逆的な視力低下につながる緑内障が最多であることが明らかになった。

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

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

続いて、HTLV-1関連眼疾患に関する全国アンケート調査で、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

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

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

甲状腺機能亢進症の合併に関し、1994年の山口ら

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

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

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に関連する眼科領域における診療指針の作成のために、HUの所見の調査を宮崎と東京で行った。HUは女性に発症することが多く、両眼性に発症し、またHUの長期的な経過として眼科合併症としては緑内障が多く、また全身合併症としては甲状腺機能亢進症が多く合併することが明らかになり、この情報は診療の現場にとって重要であり、また今後の診療指針の作成に寄与するものと考えられた。

HTLV-1関連眼疾患は全国各地で見られ、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。

分担研究課題：

「HTLV-1 関連ぶどう膜炎 診療の手引き 2015」について

研究分担者：中尾久美子・鹿児島大学・准教授

HTLV-1 関連ぶどう膜炎(HAU)は HTLV-1 感染に関連して発症する眼内炎症性疾患である。HAU には甲状腺機能亢進症が合併することが多く、偶然の合併ではなく、何らかの関連性をもった併発であることが示唆されている。現在のところ、HAU の診断基準は「原因を特定できないぶどう膜炎のうち血清抗 HTLV-1 抗体が陽性のもの」となっており、除外診断を前提としているために他の原因によるぶどう膜炎が含まれる可能性がある。このため、HAU に特徴的な臨床所見を見だし、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、1987 年から 2014 年に鹿児島大学医学部歯学部附属病院眼科を受診したぶどう膜炎患者のうち、HAU と考えられる血清抗 HTLV-1 抗体陽性の原因不明ぶどう膜炎患者 201 例の診療録を後ろ向きに調査し、性、年齢、眼所見（視力、眼圧、眼底所見、蛍光眼底造影所見）、治療経過などについて情報を収集し、解析した。その結果、血清抗 HTLV-1 抗体陽性原因不明ぶどう膜炎の臨床像として、(1)中年の女性に多い (2)片眼性が多い (3)毛様充血がみられることは少ない (4)前眼部の炎症所見としては、顆粒状や豚脂様角膜後面沈着物や虹彩結節を伴うことが多いが、虹彩後癒着を生じることは少ない (5)硝子体混濁を伴うことが多く、その性状としてはみじん状および顆粒状を呈することが多い (6)網膜血管および網膜の表面に白色顆粒の付着がみられることがあるが、網膜脈絡膜の滲出病変は少ないという臨床所見が把握された。

混在する他の原因によるぶどう膜炎の影響をできるだけ除外するため、より HAU である可能性が高いと推測される全身的に HAM を合併している症例や甲状腺機能亢進症を併発している症例と、これらを合併していない症例に分けて臨床像を検討した結果、HAM 合併例ではぶどう膜炎の発症年齢が他の群に比べて有意に低いことが明らかになった。甲状腺機能亢進症合併例では女性の発症が有意に多いこと、顆粒状～豚脂様角膜後面沈着物や顆粒状硝子体混濁が多いこと、血管や網膜への顆粒付着が多いこと、再発が多いことが明らかになった。顆粒状硝子体混濁や、血管や網膜への顆粒付着は他の原因によるぶどう膜炎ではあまりみられない所見であり、HAU に特徴的な眼所見である可能性が高いと考えられた。

さらに、HAU の長期予後を把握するため、1985 年から 2014 年に鹿児島大学病院眼科を受診し、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 例を対象として、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。

HAU200 例のうち、2 例に ATL、25 例に HAM、50 例に甲状腺疾患の合併がみられた。ATL を合併したのは、HAU 診断時に血液内科に紹介してすぐにくすぶり型 ATL 診断された 64 歳女性と、キャリアと診断されていたが、HAU 発症から 4 年後に ATL を

発症した 68 歳男性であった。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 症例での 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 を発症した 25 例は、男性 6 例、女性 19 例で、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。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 と HAU の発症間隔は半年～26 年で、HAM 先行群と HAU 先行群とで発症間隔に有意差はみられなかった。HAM の年間発症率はキャリア 3 万人に 1 人と報告されているが、HAU 症例での 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。

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。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再開するたびに HAU を発症した症例もあった。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。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。

以上の HAU の臨床像の検討結果、HAU の全身的予後についての調査結果、および、これまでに報告されている HAU に関する論文を参考にして、「HTLV-1 関連ぶどう膜炎の診療の手引き 2015」(別添)を作成した。

分担研究課題： 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：松浦 英治 ・ 鹿児島大学神経内科・老年病学 ・ 講師

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も未だはっきりしない。HAM 患者のなかにも炎症性筋疾患が存在する可能性がある。HAM 患者の筋力低下と筋炎合併例の HAM 患者の筋力低下の違いを明らかにするために、まず一般的な HAM 患者の筋力障害パターンを明らかにすることとした。本研究で我々は連続入院 HAM 患者 146 名の臨床データを解析し、過去 10 年間に鹿児島大学病院神経内科に入院した HAM 患者についてカルテベースに臨床情報を収集し、障害筋の分布・特徴について検討した。

その結果、HAM 患者 101 人のうち、筋力低下がない患者が 3 人いたが、のこりの HAM 患者 98 人すべてに下肢筋力低下が認められた。また、筋力低下のある HAM 患者の 52% は下肢のみに筋力低下が認められた。上肢のみ、あるいは頸部だけの筋力低下を示した HAM 患者は存在しなかった。下肢と頸部にのみ筋力低下を認めた例が 10.3% (9 例/87 例)に見られた。下肢の筋力低下について評価してところ、(当該筋を評価した全員のうち、筋力低下を認めた割合)腸腰筋 92.1%、大腿四頭筋 71.4%、前頸骨筋 57%、腓腹筋 43.3% と腸腰筋の筋力低下が最も顕著であった。詳細に検討すると、腰筋の筋力低下を来していた 93 人のうち、腸腰筋 (IP) だけが筋力低下していた患者が 20 人 (21.5%) おり、腸腰筋の筋力低下が HAM 感度として最も高いと考えられた。また、腸腰筋の筋力低下がみられた 93 人において遠位筋のほうが弱かったのは 2 例だけであった。さらに、腸腰筋の筋力低下がより重症な MMT3 以下の患者 45 名についてのみ検討しても、遠位筋が 5 である患者が 8 人おり、腸腰筋の障害の程度も強いことが明らかとなった。上肢について検討すると、上肢の筋力低下は全体に軽度で、ADL に障害を来すこと例はほとんどなかったが、(当該筋を評価した全員のうち、筋力低下を認めた割合)大胸筋 44.4%、三角筋 22.9%、手根屈筋 18.9%、上腕二頭筋 15.4%、前腕伸筋 14.7% と近位筋で障害されることが多いことが判明した。

これらのことから、HAM の筋力低下は近位筋に多く、筋疾患と鑑別することが困難であった。また、この筋力低下が一般的な痙性脊髄麻痺患者にみられる伸展筋群痙性麻痺と同様にとらえて良いか不明な点が残った。

この検討により HAM では近位筋が障害されることが多いことが明らかとなり、HAM が筋障害、筋炎を合併していても判定が難しいことが推察された。そこで CK 値異常の既往がある患者にて検討した。われわれは下肢の痙性麻痺を主症状とし、上肢に ADL 上問題のない程度の軽度の筋力低下を呈していた一般的な HAM 症状を呈しているものの、10 年以上前に高 CK 血症を指摘されたことがあるという患者について、画像的、免疫組織

学的に検討した。その結果、HAM に認められやすい傍脊柱筋の筋変性は画像的にも確認されたが、ほとんどの HAM で障害される腸腰筋はほとんど障害されていなかった。また、障害される筋が選択的であり、免疫組織学的検討では HLA-ABC の発現亢進とリンパ球の浸潤が顕著であり、免疫介在性の炎症性筋疾患が合併していることが明らかとなった。この患者の兄も四肢の筋力低下が軽いものの体幹筋の障害が著しく坐位さえも取れない錐体路症状を呈する患者だった。CT 画像を検討した結果、やはり腸腰筋が保たれており、筋が選択的に障害されており、同様に atypical な HAM と考えられた。いずれも傍脊柱筋の著しい障害が認められたが、この特徴的な筋障害が、筋生検で認められた筋原性変化なのか、HAM による神経原性変化なのか今後の更なる検討が必要である。

また、2年目の検討では、筋炎の要素の既往が全くない HAM 患者であるが、傍脊柱筋症状が顕著な患者について検討したところ、画像検討では、確かに傍脊柱筋が顕著に障害されていたが HAM で障害される腸腰筋も萎縮が顕著であった。HAM はほとんどの患者で腸腰筋が障害されているという我々の結果に合致する物の、重度の傍脊柱の筋障害は HAM の患者にも認められうるとも考えられ、筋原性疾患を示唆する所見とするにはやはり傍脊柱筋の免疫染色による検討が必要であると考えられた。

2年目には疫学的な観点からも筋疾患の存在を検討した。そのために、当院に炎症性筋疾患で入院した連続症例について検討した。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。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、加えて、感染例と非感染例では進行が遅くなる等の臨床経過の違いが示された。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 感染に関連しているか検討した。

その結果、封入体筋炎全体における NT5C1A 抗体の陽性率は既報告と同様に高く 70% 前後であり既報告通り、本抗体が IBM に比較的得意度が高いことが確認された。次に、この抗体が HTLV-1 との関連があるか確認するために各々の筋炎において、本抗体と HTLV-1 の感染について検討した。結果としては 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 では HTLV-1 との関連は認められなかった。このことから、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機序と考えられた。

2年間の研究結果から、疫学的には炎症性筋疾患には HTLV-1 感染者が多いことが確認され、封入体筋炎では特に HTLV-1 感染者が高いことが確認された。HTLV-1 の感染は封入体筋炎を含め炎症性筋炎の臨床経過に影響を与えていることが明らかとなった。この影響は封入体筋炎では経過が早くなり、多発筋炎ではゆっくり進行させるという全く反対の効果が認められ、単純に炎症がひどくなるということではないと推察された。また、HTLV-1 感染による封入体筋炎の発症機序は NT5C1A 抗体の発生機序と関係していないことが明らかとなった。HTLV-1 関連脊髄症に認められる筋炎は免疫染色で HLA - ABC

の発現が亢進したり、CD4,CD8 リンパ球を中心とする炎症であり、免疫介在性の筋炎であることがあきらかとなった。 HTLV-1 関連の筋炎の独立した臨床症状ははっきりしないが、腸腰筋が障害されていない HAM の場合は傍脊柱筋を含む近位筋の萎縮が筋炎を示唆する可能性があると考えられた。

疫学的に HTLV-1 に感染している筋炎が多いことが判明したが、HAM の臨床症状が近位筋障害を中心とするため、HTLV-1 関連筋疾患を臨床的に分離するのは困難であった。しかし、HAM と診断されている患者において免疫介在性筋炎を合併している例が存在することが明らかとなり、今後、HAM における筋障害の病理学的検討が必要である。

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 α 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 α 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- α (TNF- α) 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。症状もさまざまで、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. HAWAII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

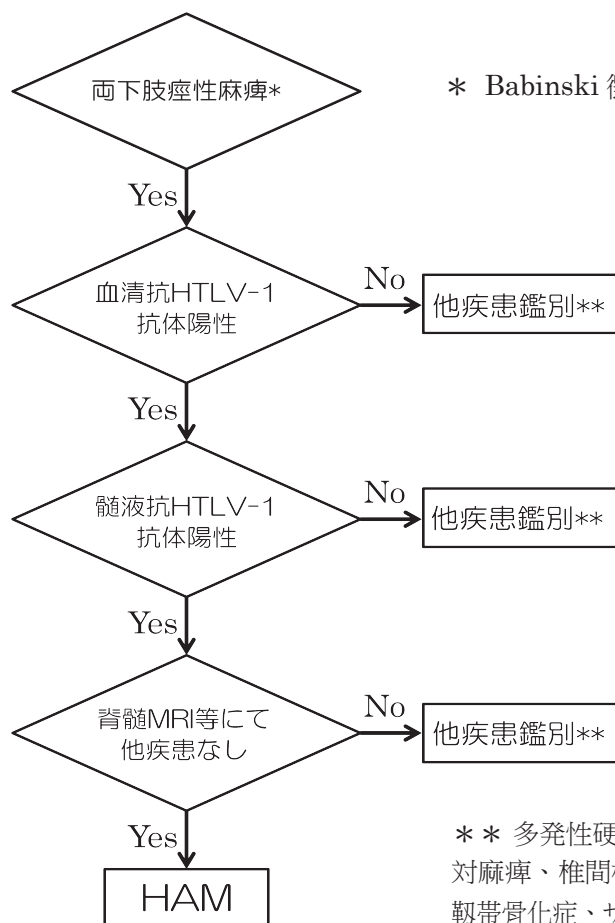
(遺伝性痙性脊髄麻痺、他の脊髄炎、圧迫性脊髄障害、脊髄腫瘍、多発性硬化症、視神経脊髄炎、亜急性連合性脊髄変性症、脊髄小脳変性症、スモンなど)

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)。

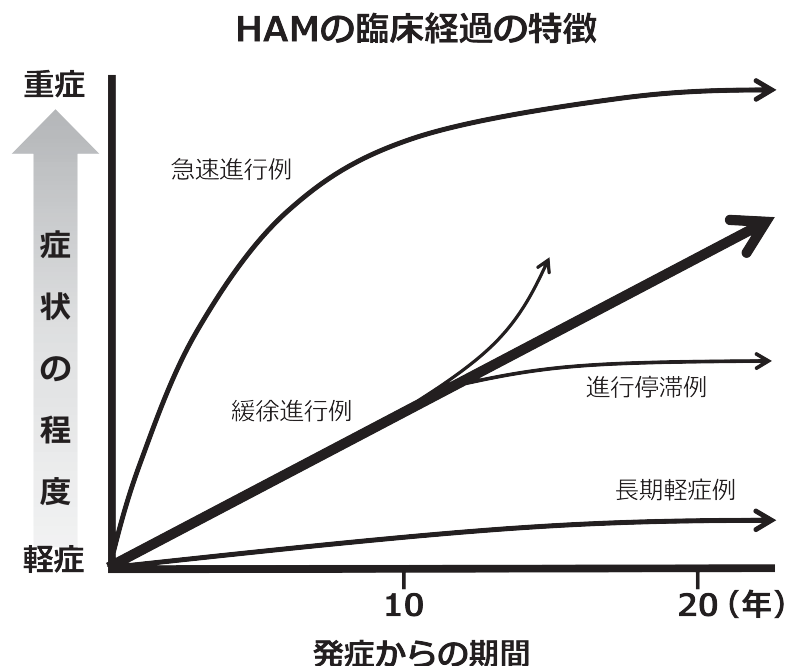
第4章 HAMの経過・バイオマーカー

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¹⁾。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²⁾。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）¹⁾、発症から2年以内に歩行不能が全体の6.3%（英）²⁾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）³⁾、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⁴⁾。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^{1,2)}。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⁵⁾。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⁶⁾。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⁷⁾。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⁶⁾。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 α 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 α 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 ⁹ 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 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 その後 2g 経口/day	2週間 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^{1,5)}。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¹⁾。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³⁾。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³⁾。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⁶⁾。

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⁷⁾。

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。

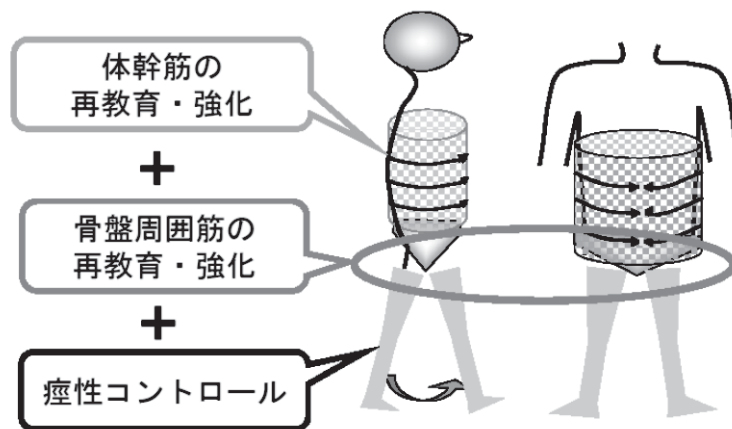
③効果の判定

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。

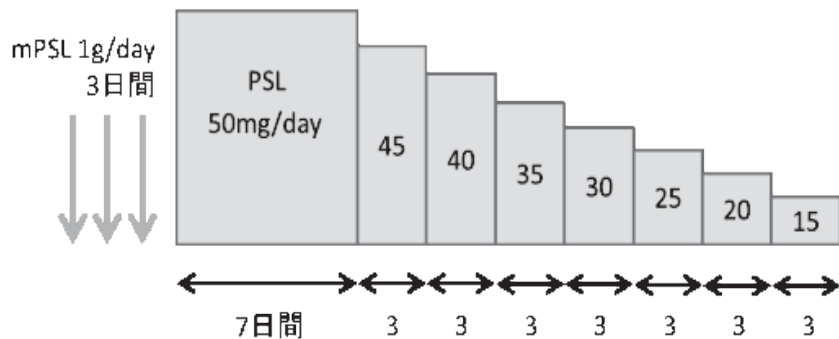
急速進行期の指標	所見
進行の速い運動障害	2年未満でOMDSが2段階以上進行
髄液細胞数 髄液	増加(参考値10 cells/μl以上)
ネオプテリン	高値(参考値30 pmol/ml以上)
活動性を示唆する脊髄MRI所見	脊髄の腫大あるいはT2WIで高信号域

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³⁾。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 α 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 α 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ます、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. 独り暮らしですが、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作ります。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
- 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

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

1. HTLV-1 とはどのようなウイルスか	2
1 ウイルス学的特徴	2
2 感染経路	2
3 感染者の分布	2
2. HTLV-1 関連ぶどう膜炎	2
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
3. 参考となるウェブサイト	8

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

・「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
- 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
- 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
- HTLV-1 キャリアのみなさまへ
<http://www0.niid.go.jp/niid/HTLV-1/guide2.pdf>

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¹⁾。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？²⁾

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¹⁾。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。

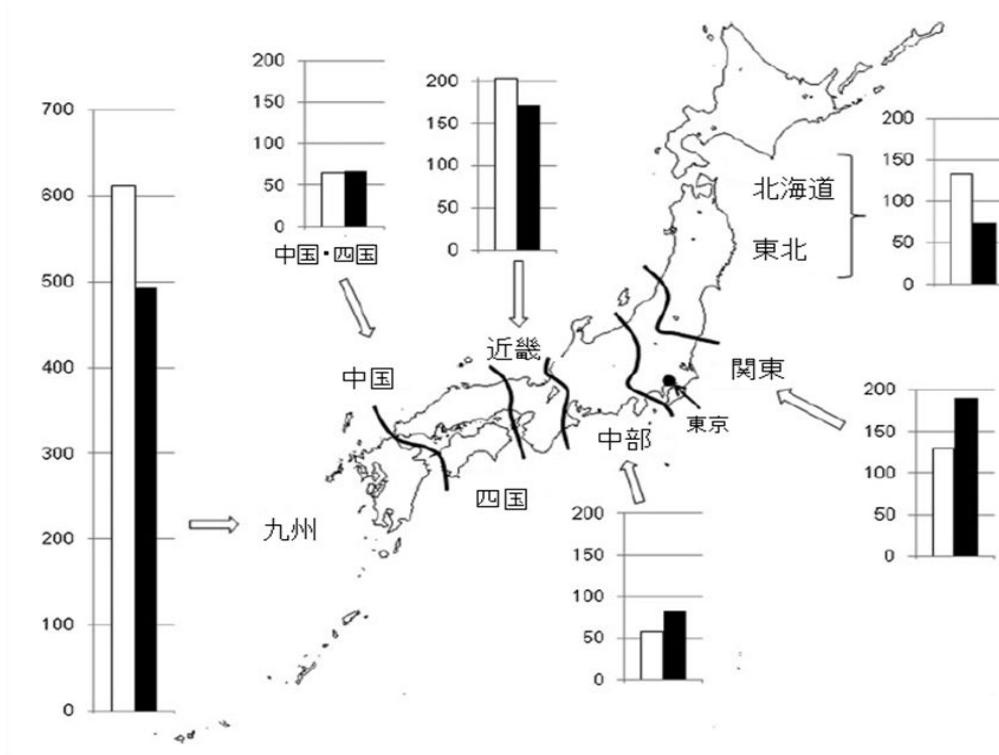


図1: 献血データを基にしたHTLV-1陽性者の地域別陽性率の推定(20年間の変化)
 白い棒グラフは1988年、黒い棒グラフは2006-2007年の陽性率を示す。単位(1000人)。
 Satake M. et al. J Med Virol. 2012(文献1) より著者の許可を得て変更、転載

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**)³⁾

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**)⁴⁾

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 α 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**)**⁵⁾

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こと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⁶⁾。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³⁾、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？²⁾

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²⁾。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¹⁾。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⁷⁾。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？³⁾

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？⁴⁾

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 α 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？⁵⁾

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⁸⁾。

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⁹⁾、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¹⁰⁾。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⁶⁾。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¹¹⁾、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⁹⁾、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 感染が確実ではないため、
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¹¹⁾。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¹²⁾。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)。

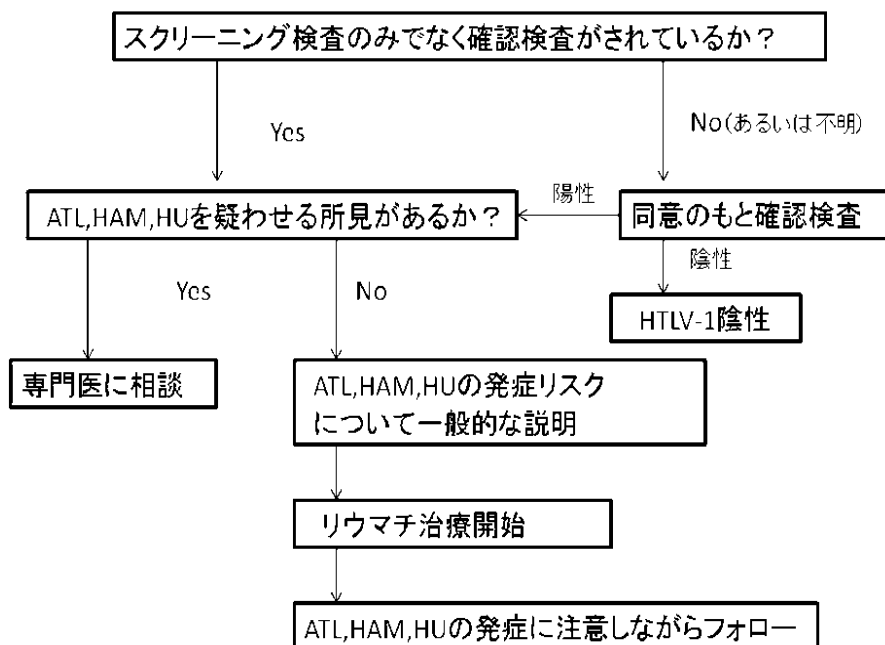
HTLV-1 抗体陽性がスクリーニング検査のみでなく、ウエスタンブロット法などの 2 次検査で確認されているかどうか確かめます。2 次検査が行われていない場合は偽陽性の可能性があります。

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

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

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

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 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²⁾。

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¹⁾。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。³⁾ 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⁴⁾。

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⁵⁾, 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⁶⁾。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⁷⁾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⁸⁾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⁹⁾。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¹⁰⁾、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¹¹⁾。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¹²⁾。

・ 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¹³⁾。

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[®] 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 μ g/kg (体重 60kg でストロメクトール[®]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¹⁴⁾。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¹⁵⁾。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^{16,17)}。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[®])の併用が推奨されている¹⁵⁾。

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 μ 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^{2, 3, 18, 19)}。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^{20,21)}、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^{17, 20, 22)}。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^{23,24,25)}。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²⁶⁾。

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^{2, 20, 27}。

・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³。

・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（平成26年度）

書籍

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

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岡山昭彦	HTLV-1感染と自己免疫疾患におけるclinical questions	臨床免疫・アレルギー科	62(6)	686 - 691	2014
Umekita K, Hidaka T, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Takajo I, Hashiba Y, Kai Y, Nagatomo Y, Okayama A.	Treatment with anti-tumor necrosis factor biologics agents in human T-lymphotropic virus type 1 positive patients with rheumatoid arthritis.	Arthritis Care Res.	66	788-92	2014
Nakamura T, Satoh K, Nakamura H, Yamasaki H	Intracellular cyclic adenosine monophosphate regulates the efficiency of intercellular transmission of human T-lymphotropic virus type I.	Clin Exp Neuroimmunol	5	209-215	2014
Nakamura T, Satoh K, Fukuda T, Kinoshita I, Nishiura Y, Nagasato K, Yamauchi A, Kataoka Y, Nakamura T, Sasaki H, Kumagai K, Niwa M, Noguchi M, Nakamura H, Nishida N, Kawakami A	Pentosan polysulfate treatment ameliorates motor function with increased serum soluble vascular cell adhesion molecule-1 in HTLV-1 associated neurologic disease.	J Neurovirol	20	269-277	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakamura H, Takahashi Y, Yamamoto-Fukuda T, Horai Y, Nakashima Y, Arima K, Nakamura T, Koji T, Kawakami A	Direct infection of primary salivary gland epithelial cells by HTLV-I that induces the niche of the salivary glands of Sjögren's syndrome patients	Arthritis Rheumatol	in press		2015
Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H.	Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	PLOS ONE.	9(5)	e86144	2014
Saito M, Tanaka R, Fujii H, Kodama A, Takahashi Y, Matsuzaki T, Takashima H, Tanaka Y.	The neutralizing function of the anti-HTLV-1 antibody is essential in preventing in vivo transmission of HTLV-1 to human T cells in NOD-SCID / γ cnull (NOG) mice.	Retrovirology.	11(1)	74	2014
Maeda K, Idehara R, Hashiguchi A, Takashima H.	A family with distal hereditary motor neuropathy and a K141Q mutation of small heat shock protein HSPB1.	Intern Med.	53(15)	1655-8	2014
Hashiguchi A, Takashima H et al.	Neurofilament light mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs	J Peripher Nerv Syst.			In press
Eiji Matsuura, Ryuji Kubota, Yuetsu Tanaka, Hiroshi Takashima and Shuji Izumo.	Visualization of HTLV-1 Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis.	J Neuropathol Exp Neurol.	74(1)	2-14	2015
松浦英治 出雲周二	HTLV-1 associated myelopathy (HTLV-1関連脊髄症; HAM) - 日常臨床におけるHTLV-1の理解とHAM診断のピットフォール -	脊椎脊髄ジャーナル	27(8)	747-753	2014
Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Ando H, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Shibagaki Y, Nishioka K, Nakajima T, Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y.	Anti-CCR4 antibody mogamulizumab targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8+ as well as CD4+ T cells to treat associated myelopathy.	J Infect Dis	211(2)	238-248	2015

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

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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			in press
東新川実和、平田哲生、大城 勝、石川雅士、田中照久、岸本一人、外間 昭、金城 渚、金城福則、藤田次郎	腭液から活動性の糞線虫を認めた一例	Clinical Parasitology	24(1)	84-86	2014
田中照久、平田哲生、東新川実和、岸本一人、外間 昭、金城福則、池宮城秀一、大屋祐輔、藤田次郎	イベルメクチン連続投与により軽快した糞線虫過剰感染症候群の1例	Clinical Parasitology	24(1)	87-90	2014
柴原大典、大湾勤子、仲本 敦、知花賢治、藤田香織、久場睦夫、藤田次郎	目でみる胸部疾患(117) ニューモシスチス肺炎	国立沖縄医誌	34	6-7	2014
柴原大典、大湾勤子、知花賢治、仲本 敦、原永修作、藤田次郎	嚢胞形成の経過を確認しえた成人T細胞白血病を背景としたニューモシスチス肺炎の1例	日呼吸誌	4(1)	96-100	2015
Kawashiri SY, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, Kawakami A.	Ultrasonography and magnetic resonance imaging findings of rheumatoid arthritis-like arthritis in a patient with adult T-cell leukemia.	Mod Rheumatol.	Aug 13	1-5	2014 [Epub ahead of print]
Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Iwamoto N, Horai Y, Kawakami A, Nakamura T	Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome.	Rheumatology (Oxford)	Nov;53 (11)	1977-83	2014
Koju Kamoi, Manabu Mochizuki	Pre-surround division technique: Precise cracks surrounding the posterior opacity prior to phacoemulsification in posterior polar cataract surgery.	J Cataract Refract Surg	.11; 40 (11)	1764-176	2014
Toshikatsu Kaburaki, Kenichi Namba, Koh-hei Sonoda, Takeshi Kezuka, Hiroshi Keino, Takako Fukuhara, Koju Kamoi, Kei Nakai, Nobuhisa Mizuki, Nobuyuki Ohguro	Behçet's disease ocular attack score 24: evaluation of ocular disease activity before and after initiation of infliximab.	Jpn. J. Ophthalmol.	03;58 (2)	120-130	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tatsushi Kawaguchi, Yuko Kawazoe, Koju Kamoi, Masaru Miyana, Hiroshi Takase, Sunao Sugita, Manabu Mochizuki	Clinical course of patients with Behçet's uveitis following discontinuation of infliximab therapy.	Jpn. J. Ophthalmol.	01;58 (1)	75-80	2014
Hiroshi Takase, Reo Kubono, Yukiko Terada, Ayano Imai, Shoko Fukuda, Makoto Tomita, Masaru Miyana, Koju Kamoi, Sunao Sugita, Kazunori Miyata, Manabu Mochizuki	Comparison of the ocular characteristics of anterior uveitis caused by herpes simplex virus, varicella-zoster virus, and cytomegalovirus.	Jpn. J. Ophthalmol.	11;58 (6)	473-482	2014

研究成果の刊行に関する一覧表(平成27年度)

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/ 水澤英洋/ 山口修平	神経疾患最新の治療 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、 北原光夫 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、 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、 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、 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、 高木 誠、 小室一成	今日の治療指針2016	医学書院	東京都	2016	224-5
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.	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, 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	日本臨床	34	93-97	2015
Eiji Matsuura, Ryuji Kubota, Yuetsu Tanaka, Hiroshi Takashima and Shuji Izumo	Visualization of HTLV-1 Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis.	J Neuropathol Exp Neurol.	74(1)	2-14.	2015
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.	Feb 28	15:18	2015
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
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
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

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. [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

