厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書
カンナビノイドの実態把握に資する研究 （25KC2006）

HTLV-1 関連脊髄症に対するカンナビノイド治療の可能性

研究分担者：山野嘉久　聖マリアンナ医科大学　脳神経内科
研究分担者：太組一朗　聖マリアンナ医科大学　脳神経外科
研究協力者：旭　雄士　金沢脳神経外科病院　　脳神経外科

研究要旨

HTLV-1 関連脊髄症（HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis：HAM）は、HTLV-1 感染を背景に発症する慢性進行性の炎症性脊髄疾患であり、痙性対麻痺、痙縮、膀胱直腸障害などを主徴とする。現在の治療は、副腎皮質ステロイドやインターフェロンによる疾患活動性の抑制と、バクロフェン、チザニジン、理学療法等による対症療法が中心であるが、長期予後を十分に改善し得る治療法は確立されていない。近年、HAM 患者および HTLV-1 無症候性キャリアにおけるカンナビノイド受容体（CB1、CB2）の発現解析から、カンナビノイドシグナルが HAM の病態に関与し、新たな治療標的となる可能性が示唆されている。一方、HAM 患者に対する nabiximols（Sativex®）をはじめとするカンナビノイド製剤の臨床使用に関する報告は現時点で認められず、その有効性および安全性は未確立である。本研究では、HAM に対する既存治療の現状を整理するとともに、HAM におけるカンナビノイド受容体発現に関する基礎的知見および、多発性硬化症（MS）に伴う痙縮に対する nabiximols の臨床エビデンスをレビューした。その結果、HAM においてカンナビノイド関連シグナルが治療標的となる可能性が示された一方で、臨床的有効性を支持する直接的エビデンスは存在しないことが明らかとなった。今後は、HAM 患者を対象とした探索的臨床研究を実施し、痙縮、疼痛、睡眠、QOL 等に対する有効性評価に加え、HTLV-1 プロウイルス量や炎症関連バイオマーカーへの影響を検討することが重要である。カンナビノイド製剤は HAM に対する新たな対症療法、さらには疾患修飾療法としての可能性を有するものの、その臨床応用には慎重な検証が必要である。

A. 研究目的

HTLV-1 関連脊髄症（HAM）は、進行性の痙性対麻痺および痙縮を主徴とする難治性神経疾患であり、根治的治療法は確立されていない。本研究では、HAM におけるカンナビノイド受容体の発現および病態との関連に関する基礎的知見を整理するとともに、多発性硬化症（MS）に伴う痙縮に対するカンナビノイド製剤の臨床エビデンスを検討し、HAM に対するカンナビノイド治療の可能性と今後の研究課題を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

HAM に対するカンナビノイド治療の可能性を検討するため、国内外の文献を対象としたナラティブレビューを実施した。まず、HAM の病態、標準治療および痙縮管理に関する文献を収集し、現在の治療体系と未充足医療ニーズを整理した。次に、HAM 患者および HTLV-1 無症候性キャリアにおけるカンナビノイド受容体（CB1、CB2）の発現に関する基礎研究を検索し、その病態学的意義について検討した。さらに、HAM に対するカンナビノイド製剤の臨床応用に関する報告の有無を調査するとともに、多発性硬化症（MS）に伴う痙縮に対する nabiximols 等のカンナビノイド製剤の有効性および安全性に関する臨床試験・観察研究を収集し、HAM への応用可能性について考察した。

（倫理面への配慮）

本研究は既報の文献および公開情報を用いた文献学的研究であり、ヒトを対象とした介入や個人情報の収集・解析は行っていない。このため、倫理審査の対象には該当しない。研究の実施にあたっては、研究倫理指針を遵守し、引用文献の適切な引用および著作権への配慮を行った。

C. 研究結果

HAM に対する現在の治療は、副腎皮質ステロイドやインターフェロンによる疾患活動性の抑制と、バクロフェン、チザニジン、ダントロレン等の抗痙縮薬および理学療法による対症療法が中心であった 1,7,10)。しかし、これらの治療はいずれも症状緩和を目的とするものであり、長期的な機能予後を大きく改善する治療法は確立されていないことが確認された 1,7,10)。

HAM におけるカンナビノイド関連研究として、HTLV-1 無症候性キャリアでは HAM 患者および健常対照者と比較してカンナビノイド受容体 CB1 および CB2 の発現が高いことが報告されていた 3)。このことから、内因性カンナビノイドシグナルが HTLV-1 感染後の病態進展抑制や神経保護機構に関与している可能性が示唆された 3,10)。

一方、HAM 患者に対して nabiximols（Sativex®）をはじめとする THC/CBD 製剤やその他のカンナビノイド製剤を投与し、有効性および安全性を評価した臨床試験や症例報告は確認されなかった。現時点で HAM におけるカンナビノイド治療のエビデンスは、受容体発現解析などの基礎研究に限られていることが明らかとなった 3)。

他方、多発性硬化症（MS）に伴う難治性痙縮に対しては、THC/CBD 配合製剤である nabiximols の有効性および安全性を支持する複数の無作為化比較試験、長期観察研究および実臨床データが報告されていた 4-6,8)。これらの研究では、痙縮症状の改善に加え、疼痛、睡眠障害および QOL の改善が示されており 4-6,8,9)、慢性炎症性中枢神経疾患に伴う痙縮に対するカンナビノイド治療の有用性が示唆された。

D. 考察

HAM は HTLV-1 感染に伴う慢性進行性の脊髄炎症性疾患であり、痙縮は患者の歩行能力、日常生活動作および QOL を大きく損なう主要症状の一つである 1,7,10)。しかし、現在用いられている抗痙縮薬やリハビリテーションは対症療法に

とどまり、病態そのものの進行を十分に抑制する治療法は確立されていない 1,7,10)。

本研究で整理した文献から、HAM 患者および HTLV-1 無症候性キャリアにおけるカンナビノイド受容体発現の違いが報告されており、カンナビノイドシグナルが HAM の病態形成あるいは病勢進展に関与する可能性が示唆された 3)。特に、無症候性キャリアで CB1 および CB2 受容体発現が高値であったという知見は、内因性カンナビノイド系が神経炎症の制御や神経保護に寄与している可能性を示すものであり、HAM における新たな治療標的として注目される。

一方で、HAM 患者に対するカンナビノイド製剤の臨床試験や症例報告は現時点で確認されず、臨床的有効性および安全性に関する直接的なエビデンスは存在しない。そのため、現段階で HAM に対するカンナビノイド治療を推奨することは困難であり、その位置付けは探索的研究段階にあると考えられる。

他方、多発性硬化症（MS）に伴う難治性痙縮に対しては、THC/CBD 配合製剤である nabiximols の有効性および安全性が複数の臨床試験により示されている 4-6,8)。HAM と MS では病態背景が異なるものの、いずれも中枢性痙縮を呈する慢性炎症性神経疾患であることから、MS 領域で蓄積された知見は HAM における臨床研究を計画する上で重要な参考情報となる。

今後は、HAM 患者を対象として、痙縮、疼痛、睡眠障害および QOL を評価項目とした探索的臨床研究を実施するとともに、HTLV-1 プロウイルス量、炎症性サイトカイン、カンナビノイド受容体発現などのバイオマーカーを併せて評価することが重要である。さらに、カンナビノイド製剤が単なる対症療法にとどまらず、神経炎症や免疫応答を介して疾患修飾的作用を有する可能性についても、基礎研究および臨床研究の両面から検証する必要がある。

E. 結論

HAM に対するカンナビノイド治療について文献的検討を行った結果、HAM 患者に対するカンナビノイド製剤の有効性および安全性を直接評価した臨床的エビデンスは現時点で認められなかった。一方、HAM 患者および HTLV-1 無症候性キャリアにおけるカンナビノイド受容体発現に関する研究から、カンナビノイドシグナルが HAM の病態に関与する可能性が示唆されている 3,10)。

また、多発性硬化症（MS）に伴う難治性痙縮に対しては、THC/CBD 配合製剤である nabiximols の有効性と安全性に関するエビデンスが蓄積されており 4-6,8)、慢性炎症性中枢神経疾患に伴う痙縮に対する新たな治療選択肢として位置付けられている。

以上より、HAM に対するカンナビノイド治療は現時点では研究段階にあるものの、痙縮をはじめとする症状改善や病態修飾効果を期待し得る新たな治療戦略として検討する価値がある。今後は、HAM 患者を対象とした探索的臨床研究を通じて、有効性、安全性および病態への影響を検証することが重要である。

（参考文献）

1. Araujo A, Bangham CRM, Casseb J, Gotuzzo E, Jacobson S, Martin F, et al: Management of HAM/TSP: Systematic Review and Consensus-based Recommendations 2019. Neurol Clin Pract 11:49-56, 2021
2. Bass B, Weinshenker B, Rice GP, Noseworthy JH, Cameron MG, Hader W, et al: Tizanidine versus baclofen in the treatment of spasticity in patients with multiple sclerosis. Can J Neurol Sci 15:15-19, 1988
3. Fadaee A, Mohammadi FS, Ariaee N, Ahmadi Ghezeldasht S, Valizadeh N, Kheradmand F, et al: Cannabinoid receptors as new targets for HTLV-1 associated myelopathy (HAM/TSP) treatment. Mult Scler Relat Disord 87:105659, 2024
4. Flachenecker P, Henze T, Zettl UK: Nabiximols (THC/CBD oromucosal spray, Sativex®) in clinical practice--results

of a multicenter, non-interventional study (MOVE 2) in patients with multiple sclerosis spasticity. Eur Neurol 71:271-279, 2014
5. Notcutt W, Langford R, Davies P, Ratcliffe S, Potts R: A placebo-controlled, parallel-group, randomized withdrawal study of subjects with symptoms of spasticity due to multiple sclerosis who are receiving long-term Sativex® (nabiximols). Mult Scler 18:219-228, 2012
6. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex(®)), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. Eur J Neurol 18:1122-1131, 2011
7. Oh U, Jacobson S: Treatment of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: toward rational targeted therapy. Neurol Clin 26:781-797, ix-x, 2008
8. Patti F, Messina S, Solaro C, Amato MP, Bergamaschi R, Bonavita S, et al: Efficacy and safety of cannabinoid oromucosal spray for multiple sclerosis spasticity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 87:944-951, 2016
9. Shah Y, Erridge S, Clarke E, McLachlan K, Coomber R, Rucker J, et al: UK Medical Cannabis Registry: An Updated Analysis of Cannabis-Based Medicinal Products for Multiple Sclerosis. Med Cannabis Cannabinoids 8:201-218, 2025
10. 日本神経学会(監): HTLV-1 関連脊髄症（HAM）診療ガイドライン 2025, 2025

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 木村暁夫，前川洋一，田中恵子，山野嘉久，齋藤邦明，山本康子，竹村正男，下畑享良．自己免疫性 GFAP アストロサイトパチーの脳脊髄液バイオマーカーの検討．第６６回日本神経学会学術大会，２０２５年５月２３日　大阪国際会議場

2. 中島誠，永井香帆，鷹尾直誠，新谷奈津美，久世裕太，佐藤知雄，鈴木穣，内丸薫，山岸誠，山野嘉久．HTLV-1 関連脊髄症におけるクロマチン構造異常を介した炎症促進機序の解明と分子標的治療法の開発．第３７回日本神経免疫学会学術集会，２０２５年８月８日　幕張メッセ国際会議場

3. 山野嘉久．HTLV-１関連疾患の基礎と臨床．第２９回日本神経感染症学会総会・学術大会．２０２５年１０月２３日　ホテルブエナビスタ

4. 小関昭仁，佐藤知雄，山内淳司，八木下尚子，古沢嘉彦，山野嘉久．指定難病患者データベースのデータ信頼性の検討．第４３回日本神経治療学会学術集会，２０２５年１１月７日　熊本城ホール

5. 木村暁夫，竹腰顕，前川洋一，田中惠子，山野嘉久，斎藤邦明，山本康子，竹村正男，下畑享良．自己免疫性ＧＦＡＰアストロサイトパチーにおける予後予測バイオマーカーとしての血清ＮＦＬの有用性の検討．第４３回日本神経治療学会学術集会，２０２５年１１月７日　熊本城ホール

6. 中島誠，永澤慧，吉田眞理，久保田学，中村勝，菅田謙治，荒谷聡子，川口修治，八木下尚子，佐藤知雄，小池淳樹，松田文彦，佐藤賢文，鈴木穣，山野嘉久．包括的空間オミクス解析による HAM の脊髄選択的傷害機序の解明．第１１回日本 HTLV-1 学会学術集会，２０２５年１１月７日　カクイックス交流センター

7. 新谷奈津美，中島誠，吉田 眞理，荒谷聡子，永澤慧，今村聖実，久保田学，中村勝，

八木下尚子，堀部恵梨佳，佐藤知雄，小池淳樹，鈴木穣，山野嘉久．HTLV-1 関連脊髄症における免疫細胞とグリア細胞の相互作用による神経障害機構の解析．第１１回日本 HTLV-1 学会学術集会，２０２５年１１月７日　カクイックス交流センター　ポスター

8. 芦川有美，中島誠，八木下尚子，新谷奈津美，堀部恵梨佳，荒谷聡子，佐藤知雄，山野嘉久．HTLV-1 陽性患者における免疫抑制療法が感染細胞クローン動態に及ぼす影響．第１１回日本 HTLV-1 学会学術集会，２０２５年１１月７日　カクイックス交流センター

9. 堀部恵梨佳，佐藤知雄，八木下尚子，相良康子，渡邉俊樹，山野嘉久．HTLV-1 キャリア電話相談の利用状況報告 2025．第１１回日本 HTLV-1 学会学術集会，２０２５年１１月７日　カクイックス交流センター

10. 伊藤歩，堀部恵梨佳，八木下尚子，佐藤知雄，山野嘉久，福田隆浩．アグレッシブ ALT を対象とした全国一元化レジストリ・バイオレポジトリの構築．第１１回日本 HTLV-1 学会学術集会，２０２５年１１月７日　カクイックス交流センター　ポスター

11. 吉田初佳，野尻直未，佐藤知雄，長谷川寛雄，渡邉俊樹，山野嘉久，斎藤益満．HTLV-1 感染細胞のクロナリティ解析によるくすぶり型 ATL の予後予測精度の向上．第１１回日本 HTLV-1 学会学術集会，２０２５年１１月７日　カクイックス交流センター

12. 宮澤優介，佐藤知雄，中島誠，堀部恵梨佳，八木下尚子，山野嘉久．新たな HAM の評価指標として「ウェアラブルデバイスを用いた日常生活における歩数測定」の有用性の検討．第１１回日本 HTLV-1 学会学術集会，２０２５年１１月７日　カクイックス交流センター

13. 菅田謙治，イスラムエムディサイフル，中村秀明，末岡榮三朗，中島誠，佐藤知雄，山野嘉久，徳永雅仁，宇都宮與，佐藤賢文．HAM/AC 由来 HLA-A24 拘束性 Tax 特異的 TCR の比較解析．第 11 回日本 HTLV-1 学会学術集会，２０２５年１１月７日　カクイックス交流センター

14. 山野嘉久．ウイルス因子と宿主トランスクリプトームの融合による超高精度 HTLV-1 関連疾患発症予測法および革新的発症予防法の開発．HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会，２０２６年２月１４日　Web 開催

15. 山野嘉久．HAM・HTLV-1 陽性難治性疾患の患者レジストリを活用したエビデンス創出研究．HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会，２０２６年２月１４日　Web 開催

16. 山野嘉久．HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の治療開発を加速する患者特異的 iPS 細胞を用いた次世代神経病態モデルの開発．HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会，２０２６年２月１４日　Web 開催

17. 山野嘉久．HAM および HTLV-1 陽性難病患者のレジストリを活用した診療体制の強化による医療水準ならびに患者 QOL の向上．HTLV-1 関連疾患研究領域研究班合同発表会，２０２６年２月１４日　Web 開催

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし