

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：堤 俊太郎

専攻分野：最新医学研究コース

指導教授：山野 嘉久

主論文の題目：

Real-World Clinical Course of HTLV-1-Associated
Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (HAM/TSP) in Japan
(日本における HTLV-1 関連脊髄症のリアルワールドでの臨床像)

共著者：

Tomoo Sato, Naoko Yagishita, Junji Yamauchi, Natsumi Araya, Daisuke Hasegawa, Misako Nagasaka, Ariella L. G. Coler-Reilly, Eisuke Inoue, Ayako Takata, Yoshihisa Yamano.

緒言

ヒト T 細胞白血病ウイルス (HTLV-1) の感染者のごく一部に発症する HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy :HAM) は、進行性の脊髄障害を特徴とする希少疾患で、患者の状況は深刻で本邦では難病に指定されており、治療薬の開発が急務である。このような希少疾患において新薬開発を推進するためには、臨床経過に関するヒストリカルコントロールデータが必須であるが、これまで継続的に臨床データを収集する大規模研究がなく、臨床経過や合併症の発生率、薬物療法の実態等は不明であった。そこで本研究では、全国規模で HAM 患者を登録した前向き研究である「HAM ねっと」のデータを用いて、これらの情報について検討した。

方法・対象

対象は、2012 年から 2016 年まで HAM ねっとに登録された 486 人で、観察期間は最長 4 年間 (被験者は年 1 回の電話インタビューを最大 5 回受けた)。得られたデータのうち、併存疾患の発生率、薬物使用状況、

下肢運動機能障害の経時的変化等を収集分析した。

1000人年あたりの併存疾患及びステロイド関連合併症の各発生率は、分子に新規発症患者の数を、分母に追跡調査の総年数を使用して計算し、対応する95%信頼区間(CI)は、ポアソン分布を用いて計算した。

下肢運動機能障害の評価は、納の運動障害重症度(0same motor disability score :OMDS)を採用した。OMDSは値が大きいほど重症度が高い。OMDSの経時的変化の分析は、対応のあるt検定を使用した。なお、すべて両側p値であり、しきい値は0.05とした。またOMDSの経時的変化について、ステロイド使用の影響を明らかにするため、ステロイド治療の有無とその治療歴の有無に応じて4群(ステロイド使用群(S群)、過去にステロイドを使用していた群(SH群)、未治療群(U群)、その他の群(M群))に分け分析した。

なお、本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を得ている(承認番号第2044号)。

結果

併存疾患の発生率は、骨折、帯状疱疹、ブドウ膜炎の順に高く、それぞれ1000人年あたり55.5、10.4、6.5であった。薬物使用状況は毎年、患者の48.2-50.7%に経口ステロイド治療、2.6-3.5%にインターフェロン α 治療が行われていた。経口プレドニゾロンの中央値は5.0mg/日と低用量であったが、骨折と帯状疱疹の発生率は、ステロイド治療群の方が未治療群より高かった(骨折:61.0対48.3、帯状疱疹:12.7対8.8、単位はいずれも1000人年)。

OMDSの経時的変化は、1年間観察群(n=346)では、調査開始時(ベースライン)において 5.74 ± 2.22 、1年後で 5.94 ± 2.29 であり、1年間で $+0.20$ [95%CI: $0.14-0.25$] ($P < 0.001$)と有意に悪化した。4年間の観察群(n=148)では、ベースラインにおいて 5.80 ± 2.19 、4年後 6.28 ± 2.34 であり、4年間で $+0.57$ [95%CI: $0.42-0.73$] ($P < 0.001$)と有意に悪化した。また、ステロイド治療の有無とその治療歴の有無に応じて分けた4群(S群、SH群、U群、M群)においても、1年間観察群では、S群 $+0.24$ ($P < 0.001$)、SH群 $+0.26$ ($P < 0.001$)、U群 $+0.13$ ($P = 0.001$)、M群 $+0.10$ ($P < 0.001$)、4年間観察群では、S群 $+0.64$ ($P < 0.001$)、SH群 $+0.67$ ($P < 0.001$)、U群 $+0.41$ ($P = 0.005$)、M群 $+0.55$ ($P = 0.002$)で、いずれの群においても有意に悪化していた。

考察

本研究により、HAM患者における併存疾患の発生率や薬物使用状況、またHAMの下肢運動機能は経年的に有意に悪化することが判明した。この点について、1年の観測グループから得られたデータ(+0.20/年)に

基づけば、5年でOMDSが1グレード悪化することとなる。この結果は、仮に新薬によりOMDSが1段階改善された場合には、患者の状態を5年前のレベルに戻すことを意味すると考えられた。

また、ステロイド治療の有無とその治療歴の有無に応じて分けた4群においては、各群の調査開始前の進行スピードが異なり、ステロイド治療を受けている患者の元々の進行スピードが速いことを踏まえたとしても、ステロイド治療の効果は不十分であることが示唆された。

本研究の限界として、発症年齢や治療歴等が後ろ向きデータに基づいている分析であること、ベースライン以後にステロイド治療を開始した被験者が17人のみで治療の有無による運動機能の経時的変化の比較が困難でステロイドの有効性は判断できないことがあげられる。

結論

ヒストリカルコントロールとして利用可能性のあるHAM患者の運動機能の経時的変化に関するリアルワールドデータを示すことができた。