

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：長阪 美沙子

専攻分野：内科学(脳神経内科)

指導教授：山野嘉久

主論文の題目：

Mortality and Risk of Progression to Adult T Cell Leukemia/Lymphoma in HTLV-1- Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis (ヒト T 細胞白血病ウイルス関連脊髄症 [HAM/TSP] 患者における生命予後および成人 T 細胞白血病[ATLL]発症リスク)

共著者：

Makoto Yamagishi, Naoko Yagishita, Natsumi Araya, Seiichiro Kobayashi, Junya Makiyama, Miyuki Kubokawa, Junji Yamauchi, Daisuke Hasegawa, Ariella L. G. Coler-Reilly, Shuntaro Tsutsumi, Yu Uemura, Ayako Arai, Ayako Takata, Eisuke Inoue, Yasuhiro Hasegawa, Toshiki Watanabe, Yutaka Suzuki, Kaoru Uchimaru, Tomoo Sato, Yoshihisa Yamano.

緒言

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) の感染者はその一部に HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) や成人 T 細胞白血病 (ATLL) を発症する。これまで HAM の機能予後が不良であることは確立しているが、生命予後については一定の見解が得られておらず、前向き観察研究による情報は皆無である。また ATLL は致死的な疾患であるため、HAM 患者の生命予後を検討する上で、HAM における ATLL 発症リスクに関する正確な情報が必要である。しかし HAM 患者における ATLL の発症リスクについては、これまで症例報告が散見されるのみで、十分な観察人年に基づくデータについては、HAM が希少疾患であることも影響し不明であった。

方法・対象

対象は、HAM 患者を横断的かつ前向きに調査している全国 HAM 患者レジストリ (HAM ネット) の登録患者 527 名 (2012 年 4 月 1 日から 2016

年 12 月 31 日までに調査を完了した HAM 患者) である。HAM 患者の生命予後について標準化死亡比 (SMR) を算出し、また死因、ATLL 合併率、発症率、ATLL 発症に対するステロイド治療の影響などについて検討した。さらに HAM 患者における ATLL 発症高リスク群の有無について調査するため、ATLL 非合併の HAM 患者 (218 名) 由来の末梢血単核球細胞 (PBMC) を用いて、CD4+ T 細胞中における ATLL 細胞及び感染細胞のマーカーである CADM1 (cell adhesion molecule 1) と、ATLL 細胞で発現が低下する CD7 の発現をフローサイトメトリ法で解析した。また HTLV-1 感染細胞のクローナリティについて、サザンブロット法および次世代シーケンサーを用いて解析した。さらに ATLL に高頻度に認められる体細胞遺伝子変異 (50 遺伝子) を含む 284 遺伝子の変異の有無について、次世代シーケンサーを用いて解析した。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 2044 号, 1646 号 (遺 74))。統計は Fisher 検定または Mann-Whitney を用いた。

結果

HAM 患者の標準化死亡比 (生命予後) は 2.25 と一般集団より不良で、また死因として ATLL が主要因であることが判明した。HAM 患者において ATLL の合併率は約 3.0% であり、ATLL 家族歴を有する患者に多い傾向が認められた。またいずれのケースも HAM を先行発症していた。HAM 患者における ATLL の発症率は、約 3.81/1000 人年であった。HAM 患者におけるステロイド治療の ATLL 発症リスクへの影響は特に認められなかった。

HAM 患者における ATLL 発症高リスク群に関する解析については、HAM 患者 CD4+ T 細胞において、CADM1+細胞が 25%以上を示す患者は 37 例認められ、かつ CADM1+CD7-細胞の割合が CADM1+CD7+細胞と比較して多い患者が全体の約 3.2% (7 例) に認められた。またその 7 例中 6 例において感染細胞のクローナルな増殖が認められた。さらにゲノム解析の結果、CADM1+細胞の割合が 25%以上の HAM 患者 (21 例) のうち、19 例 (90.5%) において HTLV-1 感染細胞に体細胞遺伝子変異を認め、19 例のうち 2 例 (11%) はドミナントクローンを有しかつ観察期間中に ATLL を発症した。重要なことに、ATLL を発症した HAM 患者 2 例のうち 1 例では CD4+ T 細胞において CADM1+CD7+細胞が優勢を示した。

考察

本研究では HAM 患者の前向きコホートデータを用いて、生命予後が不良であることを示し、驚くべきことに ATLL が HAM 患者の主要な死因であることが判明した。また HAM 患者における ATLL の合併率は約 3.0% と決して低くないことが判明し、さらに新規発症率は約 3.81/1000 人年で、一般の HTLV-1 感染者における発症率（約 0.6~1.0/1000 人年）と比較しやや高めであることが判明した。幸いステロイド治療による ATLL 発症促進の影響は認められなかったが、これらの結果は、HAM 患者の診療において ATLL の有無につき注意深く観察することの重要性を示唆している。

また HAM 患者における ATLL 発症リスクの評価方法として、HTLV-1 感染細胞における CADM1/CD7 の発現解析よりも、ATLL に高頻度に認められる体細胞性変異を有した感染細胞のドミナントクローン化が、より特徴的である可能性が示唆された。今後、より症例数を増やした時系列での解析が必要である。

結論

HAM 患者において ATLL は生命予後に関与する重要な合併症であり、ATLL 関連の体細胞遺伝子変異を伴う HTLV-1 感染細胞のドミナントクローンを示す患者は、ATLL の発症リスクが高い可能性が示唆された。