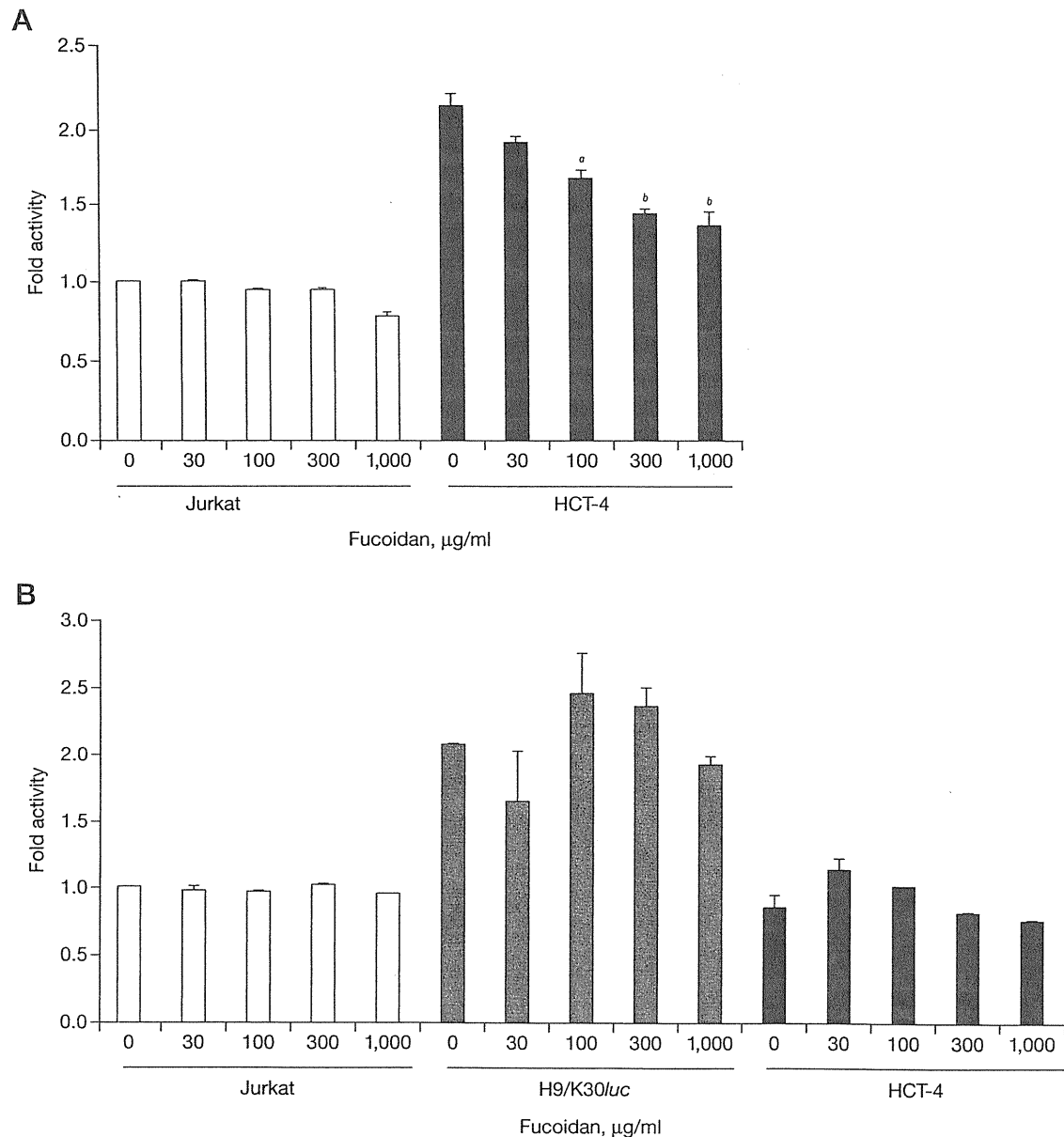


by fucoidan was caused by a cytotoxic effect on the cell lines, cellular viability was examined under different concentrations of fucoidan. Fucoidan had no effect on the cellular viability and growth of these cell lines (Figure 1B).

Clinical outcomes

On the basis of the data on the *in vitro* effects of fucoidan, HAM/TSP patients were orally administered fucoidan. The patients were aged between 49 and 75 years, and their disability ranged from mild to severe (Table 1).

Figure 1. *In vitro* effects of fucoidan



(A) Inhibitory effect of fucoidan on the cell-to-cell transmission of human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1). H9/K30/luc cells (1×10^4 cells) were cocultured with Jurkat or HTLV-1-infected HCT-4 cells (3×10^4 cells) for 72 h in the presence or absence of various concentrations of fucoidan, and cell lysates were prepared for luciferase assays. The luciferase activity values were normalized relative to the total protein concentrations. The inhibitory effect of each concentration of fucoidan was evaluated statistically versus the effect of 0 µg/ml ($^*P < 0.01$, $^{**}P < 0.001$). (B) The effects of fucoidan on cellular viability and growth. H9/K30/luc, Jurkat and HCT-4 cells were cultured for 72 h with various concentrations of fucoidan, and the cellular viability was evaluated by using a CCK-8 cell proliferation kit (Dojindo, Kumamoto, Japan). The data are presented as the mean \pm se.

Overall, 13 of the 17 patients (HAM-1 to HAM-13) reached the maintenance dose of fucoidan 6 g daily. Four patients (HAM-14 to HAM-17) dropped out from the trial because they developed diarrhoea within 1 month of fucoidan administration, which improved immediately after stopping the therapy. The motor disability scale scores of the 13 patients (HAM-1 to HAM-13) who completed the full course of therapy remained unchanged after therapy (Table 1). There were no severe side effects and abnormalities in the blood cell count and conventional biochemical examination.

Reduction of HTLV-1 proviral DNA load after fucoidan treatment

At baseline, the patients had increased HTLV-1 proviral DNA loads [5–7]. The mean baseline HTLV-1 proviral DNA load for each patient ranged from 3.8 to 100.3 copies/100 cells. The overall mean HTLV-1 proviral DNA load was 36.5 copies/100 cells at baseline (Figure 2A). After fucoidan therapy, there was a significant reduction in the mean HTLV-1 proviral DNA load of the 13 treated patients (21.1 copies/100 cells [range 2.7–55.9]) who completed the full course of therapy ($P=0.00037$), whereas the mean HTLV-1 proviral DNA load of the 9 patients who did not receive fucoidan therapy (HAM-14 to HAM-16, and HAM-18 to HAM-23) showed no significant change after an interval of >6 months (Figure 2A). We could not measure the HTLV-1 proviral load of HAM-17 because this patient dropped out from the trial. The changes in the HTLV-1 proviral load of the 13 patients with HAM/TSP during fucoidan therapy are plotted in Figure 2B, and the results indicated that a significant reduction was obtained approximately 6 months after treatment was initiated.

Changes in activated CD4⁺ and CD8⁺ T-lymphocyte counts and virus-specific CD8⁺ T-cells during fucoidan treatment

To examine the effect of fucoidan therapy on immune cells, we analysed the ratio of CD4⁺ and CD8⁺ T-lymphocytes: the ratio remained stable during the therapy (mean \pm SD 2.60 \pm 1.26 versus 2.72 \pm 1.37; $P=0.64557$; Figure 3A). Furthermore, there was a slight statistically significant reduction in the frequencies of CD4⁺ T-cells expressing CD25 (α -subunit of interleukin-2 receptor), which is a marker of cell activation (mean \pm SD 47.7% \pm 13.2% versus 44.1% \pm 13.3%; $P=0.01460$), whereas the frequencies of CD8⁺ T-cells expressing CD25 remained unchanged during the treatment period (mean \pm SD 6.92% \pm 4.80% versus 7.59% \pm 5.70%; $P=0.32987$; Figure 3B and 3C). As HTLV-1-specific CD8⁺ T-cells are known to be important for the control of HTLV-1-infected cells [20], the frequency of HTLV-1-specific CD8⁺ T-cells was measured by using

tetrameric peptide/HLA class I complexes to label HTLV-1 *Tax*-specific CD8⁺ T-cells that recognize the immunodominant HTLV-1 *Tax*11–19 peptide bound to HLA A*0201 or HTLV-1 *Tax*301–309 peptide bound to HLA A*2402. Analysis of the patients with the appropriate HLA phenotype (HAM-2 to HAM-9) showed that HTLV-1 *Tax*-specific CD8⁺ T-cells constituted 0.5–6.4% of the total CD8⁺ T-cell population in these patients at the baseline. Fucoidan therapy had no significant effect on the frequency of HTLV-1-specific CD8⁺ T-cells (percentage of *Tax*/A2 tetramer [$P=0.97808$] and *Tax*/A24 tetramer [$P=0.14482$] in CD8⁺ cells; Figure 3D and 3E, respectively).

Changes in the frequencies of NK cells, iNKT-cells, and DCs among the PBMCs during fucoidan treatment

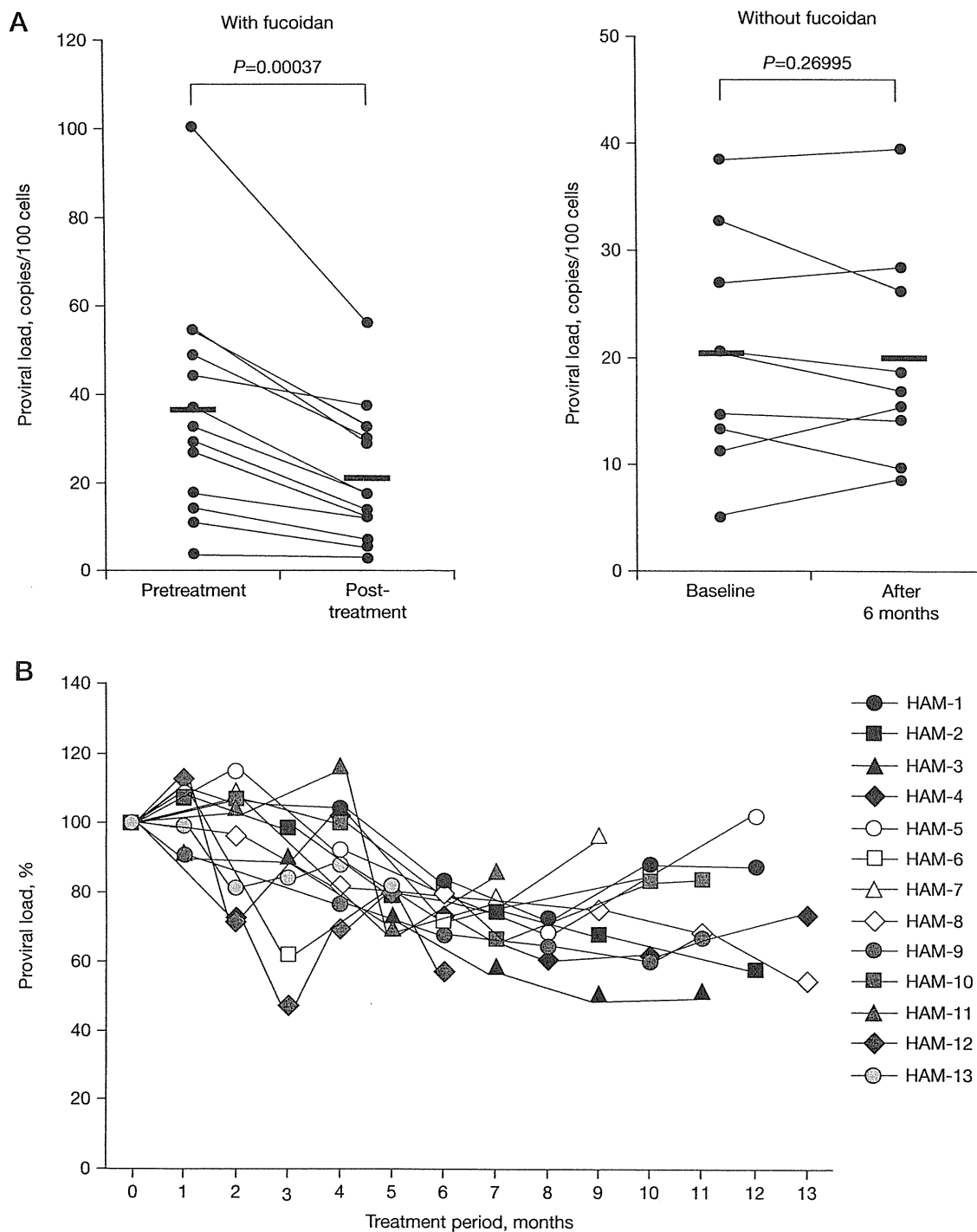
The importance of cellular components responsible for innate immunity in the control of HTLV-1 infection has been demonstrated [21,22]. Therefore, we examined the effect of fucoidan on the frequency of cell subsets of innate immunity by analysing the frequencies of NK cells, iNKT-cells, mDCs and pDCs in the peripheral blood before and after treatment. The frequencies of NK cells ($P=0.95066$), iNKT-cells ($P=0.76289$), mDCs ($P=0.08053$) and pDCs ($P=0.39218$) did not significantly change during the treatment (Figure 4).

Discussion

The clinical progression of HAM/TSP is usually subtle, and it is difficult to quantify the effect of therapy by using only the clinical parameters, even over the course of 1 year [17,23]. Several virological and immunological parameters have been identified as potential markers of disease activity in HAM/TSP [5,7,24,25]. The HTLV-1 proviral DNA load is one of the most important pathogenic factors in HAM/TSP, and is correlated with the risk of HAM/TSP and ATL in asymptomatic carriers of HTLV-1 infection [25–27]. Therefore, the major purpose of this study was to examine the potential of fucoidan for decreasing the HTLV-1 proviral load in HTLV-1-infected individuals. Surprisingly, oral administration of fucoidan decreased the HTLV-1 proviral load by approximately 42.4%, and the therapy was relatively safe and well-tolerated. Because CD4⁺CD25⁺ T-cells constitute the predominant viral reservoir [28,29], the reduction in the number of CD4⁺CD25⁺ T-cells after fucoidan therapy (Figure 3B) might also reflect the effect of fucoidan on reducing HTLV-1 proviral DNA load.

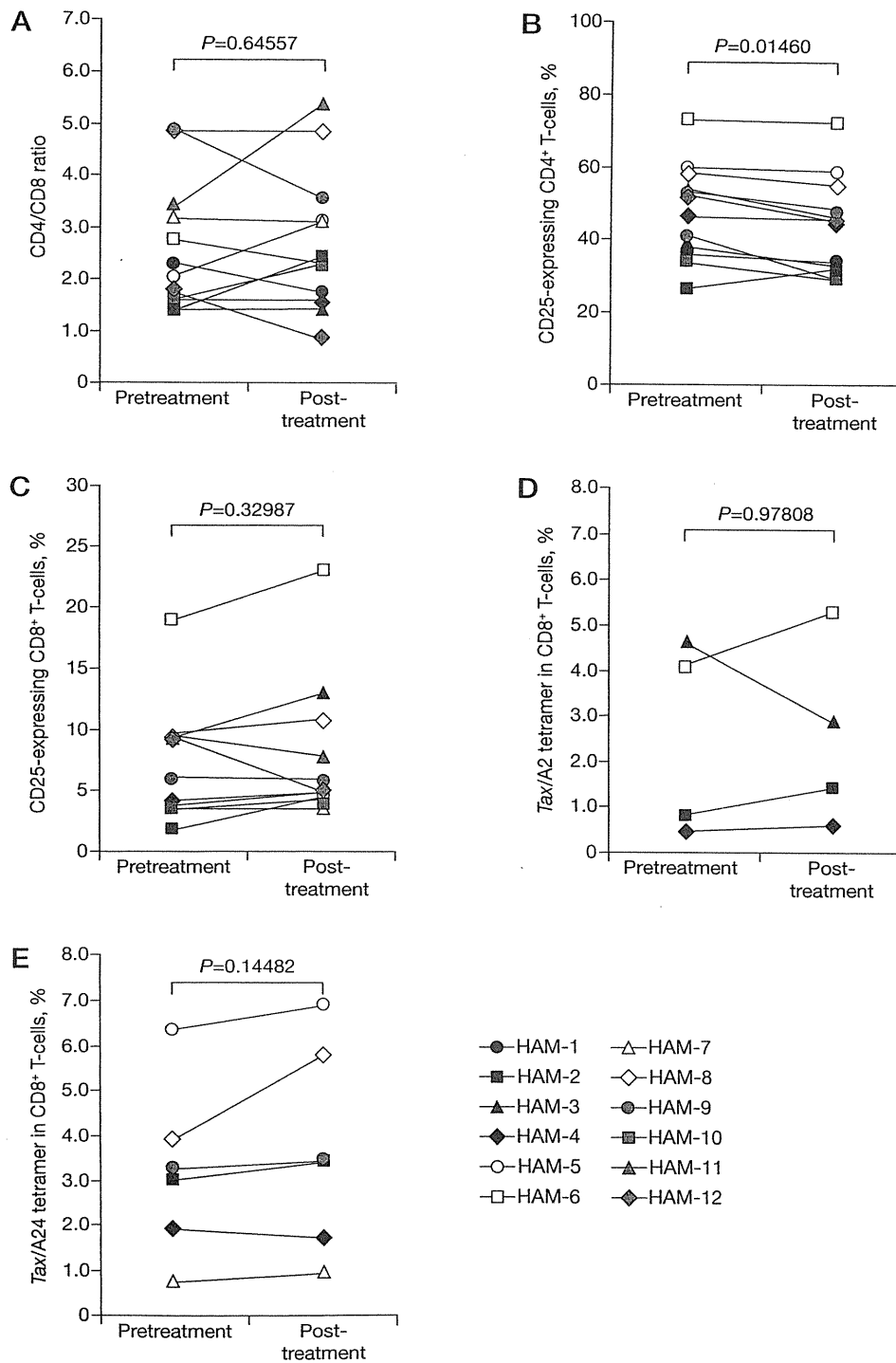
With regard to the mechanism underlying the decrease in HTLV-1 proviral load by fucoidan therapy, the following possibilities must be considered: inhibition of cell-to-cell infection, inhibition of HTLV-1-infected cell growth, increased frequency of HTLV-1-specific CD8⁺ cytotoxic T-lymphocytes that

Figure 2. Reduction of the HTLV-1 proviral load in PBMCs of the patients with HAM/TSP following fucoidan treatment



(A) A total of 13 patients (HAM-1 to HAM-13) were treated with 6 g fucoidan daily for 6–13 months. Total cellular DNA prepared from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) was subjected to quantitative PCR analyses to measure the number of human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) proviral copies in the peripheral blood before the treatment and 6–13 months after treatment (left panel). The proviral DNA load decreased by approximately 42.4% ($P=0.00037$, Student's paired t -test). As a negative control, we measured the HTLV-1 proviral DNA load of nine patients with HAM/TSP (HAM-14 to HAM-16, and HAM-18 to HAM-23) after an interval of >6 months (right panel). (B) The plot of the HTLV-1 proviral DNA load in the PBMCs during fucoidan treatment is shown. The proviral load before treatment is defined as 100%, and the HTLV-1 proviral DNA load in each plot is presented as the percentage of the HTLV-1 proviral DNA load before treatment. The proviral load gradually decreased in almost all of the patients during the treatment.

Figure 3. Effect of fucoidan treatment on the activated CD4⁺ and CD8⁺ T-lymphocyte counts and virus-specific CD8⁺ T-cells

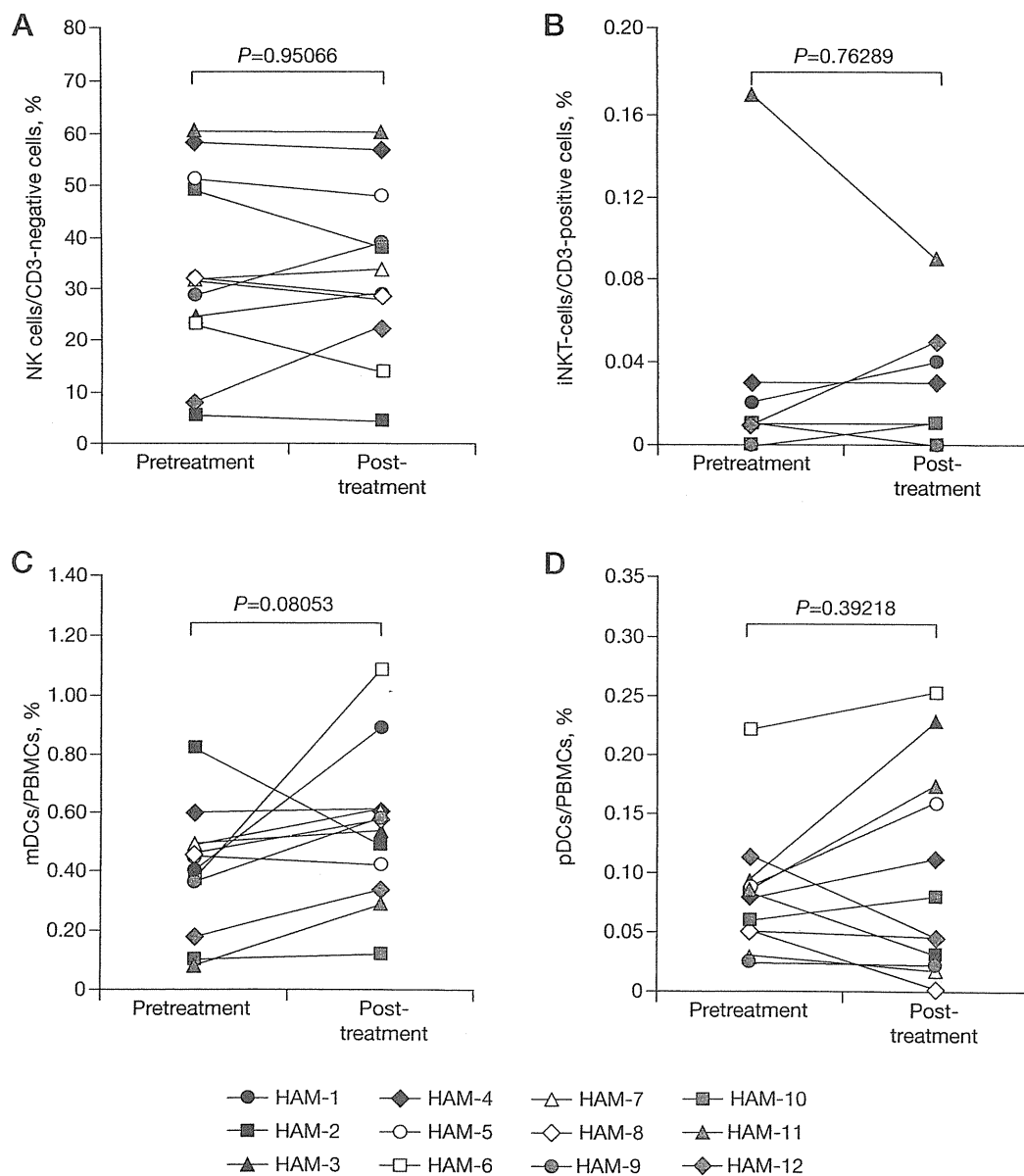


(A–C) Alteration of the CD4/CD8 ratio and percentage of CD25⁺ T-cells among the CD4⁺ or CD8⁺ T-cells following fucoidan treatment. The CD4/CD8 ratio (A) and percentage of CD25-expressing cells among the CD4⁺ (B) or CD8⁺ (C) T-cells in the peripheral blood before and 6–13 months after fucoidan treatment were measured using flow cytometry. Although the percentage of CD25-expressing CD4⁺ T-cells (B) was slightly reduced after fucoidan treatment ($P=0.01460$, Student's paired *t*-test), no statistically significant change was observed in the CD4/CD8 ratio and the percentage of CD25-expressing CD8⁺ T-cells (A&C). Furthermore, fucoidan treatment had no effect on the frequency of human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1)-specific cytotoxic T-lymphocytes. (D&E) Alteration of the frequency of HTLV-1-specific cytotoxic T-lymphocytes during fucoidan treatment. The frequency of HTLV-1-specific cytotoxic T-lymphocytes in the peripheral blood before and 6–13 months after fucoidan treatment was measured in human leukocyte antigen (HLA)-A2* (D) or -A24* (E) patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis by flow cytometric analysis. No statistically significant change was observed by Student's paired *t*-test.

kill HTLV-1-infected cells [20] and increased frequency of NK cells and iNKT-cells with anti-HTLV-1 activity [21,22]. Although these possibilities are not mutually exclusive, there was no change in the frequencies of HTLV-1-specific CD8⁺ cytotoxic T-lymphocytes, NK cells, iNKT-cells and DCs during fucoidan treatment (Figures 3 and 4), suggesting that fucoidan has less

effect on the immune system. Rather, fucoidan demonstrated the ability to inhibit the cell-to-cell spread of HTLV-1 (Figure 1A), without a significant effect on the cellular growth and viability of the HTLV-1-infected cell line (Figure 1B). Thus, the major mechanism by which fucoidan decreases HTLV-1 proviral load might involve the inhibition of HTLV-1 spread *in vivo*.

Figure 4. Frequencies of cells imparting innate immunity during fucoidan treatment



(A) Natural killer (NK) cells, (B) invariant natural killer T (iNKT)-cells, (C) myeloid dendritic cells (mDCs) and (D) plasmacytoid dendritic cells (pDCs) were measured in the peripheral blood during the course of the fucoidan treatment. No statistically significant change was observed by Student's paired *t*-test.

Daily intramuscular injection of interferon- α [30], daily intravenous injection of prosultiamine [31] and daily oral intake of green tea extract [32] reportedly have the potential to decrease the HTLV-1 proviral load. In a randomized double-blind placebo-controlled study of zidovudine plus lamivudine therapy, both of which inhibit the reverse transcriptase of HTLV-1 *in vitro*, no significant decrease in the HTLV-1 proviral load of HTLV-1-infected individuals was observed, suggesting that the inhibition of reverse transcriptase is not effective in decreasing the number of HTLV-1-infected cells [33]. Although the mechanism responsible for the decreased viral load by interferon- α is still not clear, prosultiamine and green tea extract induce apoptosis of HTLV-1-infected cells [29,34]. The present study has demonstrated for the first time that inhibition of cell-to-cell HTLV-1 infection is a potentially important target of therapeutic interventional strategies to decrease the HTLV-1 viral load in infected individuals. Because the present study was open and uncontrolled, a larger randomized double-blind placebo-controlled study of HTLV-1-infected asymptomatic carriers with high viral load is required.

In conclusion, oral administration of fucoidan decreased the HTLV-1 viral load in patients with HAM/TSP through the inhibition of cell-to-cell transmission without the activation of the host immune system. Fucoidan is, therefore, a new potential therapeutic agent for the prevention and the treatment of HTLV-1-associated diseases.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge Yasuo Kunitomo, Yuji Sato and Rie Ishii for providing excellent technical assistance. This work was partially supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology in Japan, the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan, the Uehara Memorial Foundation, the Nagao Takeshi Nanbyo Foundation, the Kanagawa Nanbyo Foundation, the Mishima Kaiun Memorial Foundation, the Takeda Science Foundation, the ITSUU Laboratory Research Foundation and the Foundation of Total Health Promotion.

Disclosure statement

The authors declare no competing interests.

Additional files

Additional file 1: A standardized neurological rating scale that was used as a measure of motor disability can be found at http://www.intmedpress.com/uploads/documents/AVT-10-OA-1580_Araya_Add_file1.pdf

Additional file 2: A figure showing the intraassay variation determined by calculating the proviral DNA load for 10 samples from one patient can be found at http://www.intmedpress.com/uploads/documents/AVT-10-OA-1580_Araya_Add_file2.pdf

References

- de Thé G, Bomford R. An HTLV-I vaccine: why, how, for whom? *AIDS Res Hum Retroviruses* 1993; 9:381–386.
- Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, Takatsuki K, Uchino H. Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977; 50:481–492.
- Gessain A, Barin F, Vernant JC, *et al.* Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985; 2:407–410.
- Osame M, Usuku K, Izumo S, *et al.* HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986; 1:1031–1032.
- Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, *et al.* Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 1998; 4:586–593.
- Nagai M, Yamano Y, Brennan MB, Mora CA, Jacobson S. Increased HTLV-I proviral load and preferential expansion of HTLV-I Tax-specific CD8⁺ T cells in cerebrospinal fluid from patients with HAM/TSP. *Ann Neurol* 2001; 50:807–812.
- Yamano Y, Nagai M, Brennan M, *et al.* Correlation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) mRNA with proviral DNA load, virus-specific CD8(+) T cells, and disease severity in HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *Blood* 2002; 99:88–94.
- Okayama A, Stuver S, Matsuoka M, *et al.* Role of HTLV-1 proviral DNA load and clonality in the development of adult T-cell leukemia/lymphoma in asymptomatic carriers. *Int J Cancer* 2004; 110:621–625.
- Mahony MC, Oehninger S, Clark GF, *et al.* Fucoidan inhibits the zona pellucid-induced acrosome reaction in human spermatozoa. *Contraception* 1991; 44:657–665.
- Baba M, Snoeck R, Pauwels R, de Clercq E. Sulfated polysaccharides are potent and selective inhibitors of various enveloped viruses, including herpes simplex virus, cytomegalovirus, vesicular stomatitis virus, and human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32:1742–1745.
- Zacharopoulos VR, Phillips DM. Cell-mediated HTLV-1 infection of a cervix-derived epithelial cell line. *Microb Pathog* 1997; 23:225–233.
- Romanos MTV, Andrada-Serpa MJ, Mourao PAS, *et al.* A sulphated fucan from the *Laminaria abyssalis* inhibits the human T cell lymphotropic virus type 1- induced syncytium formation in HeLa cells. *Antivir Chem Chemother* 2002; 13:219–221.
- Haneji K, Matsuda T, Tomita M, *et al.* Fucoidan extracted from *Cladosiphon okamuranus Tokida* induces apoptosis of human T-cell leukemia virus type 1-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. *Nutr Cancer* 2005; 52:189–201.
- Yoshida A, Piroozmand A, Sakurai A, *et al.* Establishment of a biological assay system for human retroviral protease activity. *Microbes Infect* 2005; 7:820–824.
- Fukushima N, Nakamura T, Nishiura Y, Ida H, Aramaki T, Eguchi K. HTLV-I production based on activation of integrin/ligand signaling in HTLV-I-infected T cell lines derived from HAM/TSP patients. *Intervirology* 2008; 51:123–129.
- Osame M. Review of WHO Kagoshima meeting and diagnostic guidelines for HAM/TSP. In Blattner WA (Editor). *Human Retrovirology: HTLV*. New York: Raven Press 1990; pp. 191–197.
- Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, *et al.* HTLV-I associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1995; 1:50–61.

18. Nagai M, Kubota R, Greten TF, et al. Increased activated human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) Tax11-19-specific memory and effector CD8⁺ cells in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: correlation with HTLV-I provirus load. *J Infect Dis* 2001; 183:197–205.
19. Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, et al. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science* 2003; 299:1713–1716.
20. Bangham CR. HTLV-1 infection: role of CTL efficiency. *Blood* 2008; 112:2176–2177.
21. Azakami K, Sato T, Araya N, et al. Severe loss of invariant NKT cells exhibiting anti-HTLV-1 activity in patients with HTLV-1-associated disorders. *Blood* 2009; 114:3208–3215.
22. Bangham CR, Osame M. Cellular immune response to HTLV-1. *Oncogene* 2005; 24:6035–6046.
23. Oh U, Yamano Y, Mora CA, et al. Interferon-beta 1a therapy in human T-lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *Ann Neurol* 2005; 57:526–534.
24. Nomoto M, Utatsu Y, Soejima Y, Osame M. Neopterin in cerebrospinal fluid: a useful marker for diagnosis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Neurology* 1991; 41:457.
25. Takenouchi N, Yamano Y, Usuku K, Osame M, Izumo S. Usefulness of proviral load measurement for monitoring of disease activity in individual patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 2003; 9:29–35.
26. Taylor GP, Tosswill JH, Matutes E, et al. Prospective study of HTLV-I infection in an initially asymptomatic cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 22:92–100.
27. Nose H, Saito M, Usuku K, et al. Clinical symptoms and the odds of human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in healthy virus carriers: application of best-fit logistic regression equation based on host genotype, age, and provirus load. *J Neurovirol* 2006; 12:171–177.
28. Yamano Y, Cohen CJ, Takenouchi N, et al. Increased expression of human T lymphocyte virus type I (HTLV-I) Tax11-19 peptide-human histocompatibility leukocyte antigen A*201 complexes on CD4⁺CD25⁺ T cells detected by peptide-specific, major histocompatibility complex-restricted antibodies in patients with HTLV-I-associated neurologic disease. *J Exp Med* 2004; 199:1367–1377.
29. Yamano Y, Araya N, Sato T, et al. Abnormally high levels of virus-infected IFN-gamma⁺CCR4⁺CD4⁺CD25⁺ T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder. *PLoS ONE* 2009; 4:e6517.
30. Saito M, Nakagawa M, Kaseda S, et al. Decreased human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) provirus load and alteration in T cell phenotype after interferon-alpha therapy for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis* 2004; 189:29–40.
31. Nishiura Y, Nakamura T, Fukushima N, et al. Disulfide-mediated apoptosis of human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I)-infected cells in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Antivir Ther* 2009; 14:533–542.
32. Sonoda J, Koriyama C, Yamamoto S, et al. HTLV-1 provirus load in peripheral blood lymphocytes of HTLV-1 carriers is diminished by green tea drinking. *Cancer Sci* 2004; 95:596–601.
33. Taylor GP, Goon P, Furukawa Y, et al. Zidovudine plus lamivudine in human T-lymphotropic virus type-I-associated myelopathy: a randomised trial. *Retrovirology* 2006; 3:63.
34. Li HC, Yashiki S, Sonoda J, et al. Green tea polyphenols induce apoptosis *in vitro* in peripheral blood T lymphocytes of adult T-cell leukemia patients. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91:34–40.

Accepted 23 June 2010; published online 9 December 2010

HTLV-1キャリアー，
HTLV-1-associated myelopathy (HAM)
患者診療の現状と問題点

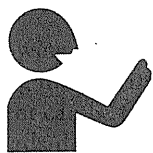
山 野 嘉 久

血液内科 第63巻 第1号 別刷
2011年7月発行

東京都千代田区神田司町 2-10-8

科学評論社

電話 03(3252)7741(代表)



話題

HTLV-1キャリアー, HTLV-1-associated myelopathy (HAM) 患者診療の現状と問題点*

山野 嘉久**

Key Words: HTLV-1, antibody test, quantitative PCR test, HAM, clinical subtype

はじめに

HTLV-1 (human T-cell leukemia virus type 1) は, 成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia; ATL) や神経難病である HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy; HAM) などを引き起こすヒトレトロウイルスである^{1)~3)}. このウイルスは, 縄文時代以前よりわが国に存在し, 主に母乳を介した母子感染により現代まで引き継がれてきたといわれている. HTLV-1 は約 30 年前に発見され⁴⁾, 約 20 年前に実施された全国疫学調査では, 本邦での感染者数は約 120 万人で, 約半数の感染者が九州地方などに偏在していることが明らかとなったが, 母乳栄養方法の変化などにより感染者は自然減少するであろうとの予測がなされ, 無用な差別や費用対効果などの理由から感染予防に関する全国的な対策は講じられず, これまで HTLV-1 の感染予防対策は各自治体の判断に委ねられていた. しかしながらその後, HTLV-1 に対する国民や医療関係者の関心は低くなり, 「風土病」という偏見が生まれ, 感染者や患者はかえって不当な差別を受けるようになっていった. 約 20 年ぶりに実施された最近の全国疫学調査により, 本邦における感染者数は約 108 万人といまだに多くの感染者が存在することが明らかとなり, 感染予防対策を実施していた九州地方などの都道府県においては感

染者数が減少しているが, 関東などの大都市圏ではむしろ増加していることが判明し, 全国への感染拡散を予防するためにはこれまでの感染予防対策では不十分であり, 全国レベルでの感染予防対策の実施が急務であることが判明した. これらの経緯を踏まえ, 平成 22 年 9 月, 政府に「HTLV-1 特命チーム」が発足, 全国一律で公費による妊婦 HTLV-1 抗体検査や, HTLV-1 に対する総合的な対策の実施が決まった. 本稿では, HTLV-1 キャリアーや HAM 患者の診療の現状や問題点などについて概説する.

なぜ「予防」が重要なのか

HTLV-1 は, 主に CD4 陽性 T リンパ球に持続感染を成立させ^{5)~7)}, ひとたび感染すると体の中から排除することは不可能である. HTLV-1 キャリアーのほとんどは, HTLV-1 に起因する病気を発病することなく生涯を終えるが, 約 5% に ATL を, 約 0.3% に HAM を発症する⁸⁾⁹⁾. ATL は白血病の中でも予後の悪い疾患で, 化学療法や骨髄移植が積極的に行われているが, いまだ致死率が高い¹⁰⁾. 一方, HAM は感染 T 細胞が胸髄に慢性炎症をひき起こして起こる脊髄症で, 両足の麻痺, 感覚障害, 膀胱直腸障害などの症状が進行し, 最終的には車イスや寝たきりとなり患者の機能予後はきわめて不良であるが, 有効な治療

* Actual status and issues of medical care for asymptomatic HTLV-1 carriers and patients with HTLV-1-associated myelopathy (HAM).

** Yoshihisa YAMANO, M.D., Ph.D.: 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター病因・病態解析部門 (〒216-8512 川崎市宮前区菅生2-16-1); Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki 216-8512, JAPAN

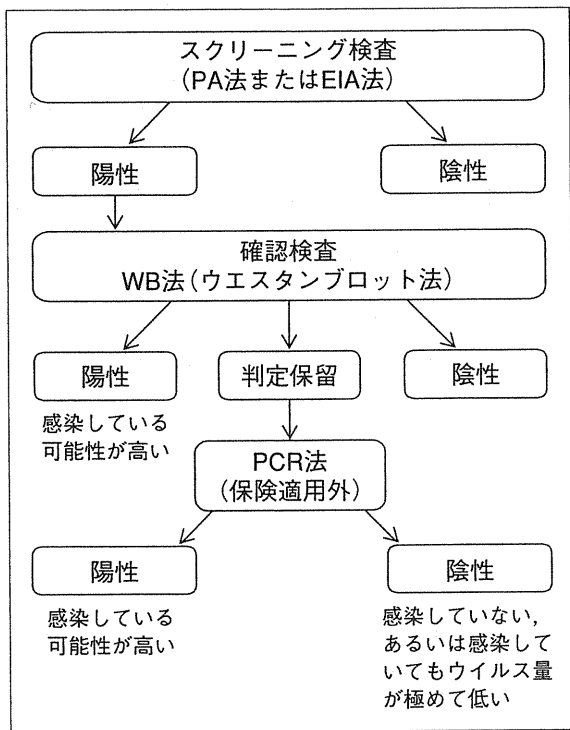


図1 HTLV-1感染の検査の進め方

法は確立されていない¹¹⁾。このような状況の中、一人でも新たな患者を減らすためには、徹底した感染予防対策の実施が、現実的かつ確実な方法である。

本来、HTLV-1の感染力は弱く、生体内に感染リンパ球が生存した状態で侵入し、正常リンパ球と細胞間接着を介して感染が成立すると考えられている。感染経路としては母子感染が約6割と最も多く、性行為感染、血液を介する感染と続く。以前は輸血による感染もあったが、1986年から日赤で献血の抗体検査が行われており、現在はなくなっている。

母子感染のほとんどは母乳を介した垂直感染であり、母乳中に含まれる感染Tリンパ球が児に取り込まれることにより感染が成立するといわれている。これまでの調査報告で、キャリアの妊婦が母乳栄養で育てた場合、児への感染率は約20%であったが、キャリアの妊婦が出産直後より人工栄養で育てた場合、感染率は約3%と著しく減少した¹²⁾。また、出産後3か月以内の短期授乳や一度冷凍した母乳を与えた場合も、調査症例数が不十分であるが同等の感染率の低下を認めている¹³⁾¹⁴⁾。生後3か月は移行抗体があるため、また母乳の凍結によりウイルス感染

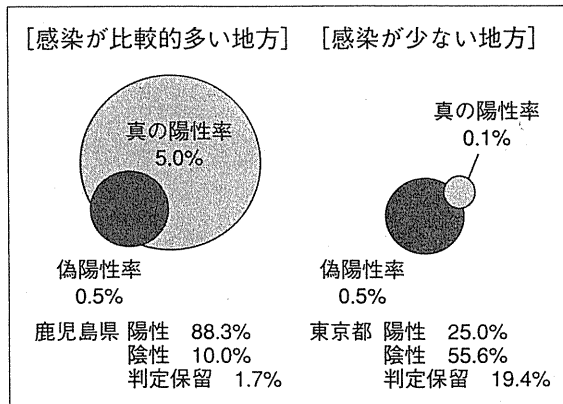


図2 一次検査には偽陽性が一定の比率で出現する

細胞が死滅するため感染率が低くなるといわれている。

このように、断乳などの母子感染対策により子供への感染は大きく減少するので、その徹底を図ることにより次世代のHTLV-1キャリアーは減少していくことが予想される。

HTLV-1感染の診断と問題点

HTLV-1の感染は、まず血液中の抗HTLV-1抗体の有無について粒子凝集法(PA法)または酵素免疫測定法(EIA法)といったスクリーニング検査方法により調べる(図1)。ここで陽性であれば感染の疑いがあるとみなされるが、偽陽性の可能性があるためHTLV-1に感染していると判断してはならない。必ずウエスタンブロット(WB)法による精密検査が必要である(保険適用あり)。WB法で陽性であれば感染が確定し、陰性であれば非感染とみなす。しかし、WB法では「判定保留」という結果がでる可能性があり、この場合は感染の有無を確定することができない(図1)。これらの抗体検査法の結果を解釈する上で、認識していなければならない重要な調査報告がある。平成21年度の厚生労働省研究班「HTLV-1の母子感染予防に関する研究班」の調査によると、スクリーニング検査法で陽性の場合に、感染率が比較的高い地域ではWB法で陽性が約88.5%、陰性が約10%、判定保留が約1.5%などであったが、感染率が低い地域では、陽性が約25%、陰性が約55%、判定保留が約20%など、偽陽性や判定保留の割合が高いことが明確になった(図2)。この違いは、スクリーニング検査における偽陽

性率と真の陽性率との比率の関係から生じる問題で、HTLV-1の検査に限られた現象ではない。診療の現場で検査結果を判断・説明する医師は、偽陽性の可能性について常に留意し、HTLV-1キャリアでない人にキャリアであると説明することは絶対に避けなければならない。

WB法で「判定保留」となった場合の対応として、PCR法で確認する方法がある。しかし、保険未承認であるため自費で検査すると数万円の費用がかかる。また、ウイルス量をreal-time PCR法で定量検査する方法もあるが、現状では全国で数か所の医療機関でしか実施しておらず、値に施設間差があり標準化が必要である¹⁵⁾。これらのPCR検査法に関しては、その標準化と保険承認の重要性について国も認識しており、現在、厚生労働省の研究班で検討中である。また、PCR法にも限界があることを認識しておくことは重要であろう。HTLV-1のPCR検査では、一般的に約2万個の単核球由来のDNAにウイルスが含まれているか検査するのであるが、その検出限界が約10コピー弱である。すなわち、約2千個に1個以上の細胞にウイルスが感染しているとPCRで検出できるが、それ以下の感染率である場合には検出することができない。このように、PCR検査法で陽性の場合には感染しているとみなしてよいが、陰性の場合には“感染していない、あるいは感染していてもウイルス量がきわめて低い”という解釈が正しい理解である。

これらの情報に関する全国的な均てん化を図るため、HTLV-1に関連する複数の厚生労働省研究班が合同でパンフレットやウェブサイトを作成し情報提供を行っている(<http://www.htlv1joho.org/index.html>)。このサイトでは、HTLV-1に関する基本的な情報が記載されているのみならず、HTLV-1やHAM, ATLに関するパンフレットをダウンロードすることや、ウイルス量の定量検査を実施している医療機関の掲載、「HTLV-1キャリア外来」を専門に実施している医療機関の検索などができるようになっており、ぜひ参照されたい。

キャリアーの不安にどう対処するか

キャリアーであることを告げられた人は大き

な不安を抱える。キャリアーのほとんどが発病しないと説明されても、発病を予防する治療法が確立されておらず、しかも病気が難病であるために、発病するわずかな可能性に恐怖さえ覚える。まして妊婦であれば、出産への不安と同時に子供や夫へ感染しないかと悩みは深くなる。

このたびの全国妊婦抗体検査実施は、感染予防に対して大きな効果を生む一方で、キャリアーと診断されて悩みを抱える妊婦がこれまで以上に増加することが予想される。医療機関での医師や助産師などによる十分な説明は当然必要なことであるが、キャリア外来を実施している専門医療機関との連携や、妊婦や家族がいつでも気軽に相談できる体制の整備は急務である。現在、各自治体で保健所を中心として相談窓口の設置など支援体制作りが進んでいるが、十分な機能を果たすまでにはもう少し時間を要すると思われる。また、これと同時に市民への啓蒙活動が必須である。日本人のほとんどがHTLV-1のことを知らないため、周囲の無理解や間違った知識により、キャリアーや患者が精神的苦痛を受ける可能性があるからである。患者会を中心としたシンポジウムや講演会などのイベントも積極的に行われているが、行政や公的機関が主導する啓蒙キャンペーンなどを継続的に実施していく必要があると考える。

HAMの診療の現状

HAMは、1986年にOsameらにより一つの疾患単位として提唱され²³⁾、2009年度からは国の難治性疾患克服研究事業の対象疾患(いわゆる難病)に認定されている。最近の疫学調査では、全国のHAM患者数は約3,000人と推定され、関東などの大都市圏で患者数が増加していると報告されている。初期症状は、歩行の違和感、足のしびれ、つっぱり感、足がもつれる、走ると転びやすいなどであるが、多くは進行し、歩行困難、頻尿、尿閉、高度の便秘などが出現し、徐々に日常生活が困難になる。重症例では下肢の完全麻痺や体幹の筋力低下による座位保持困難により、寝たきりになる場合もある。

われわれは平成19年4月から関東でHAM専門外来を開設し、これまで約80例のHAM患者を継

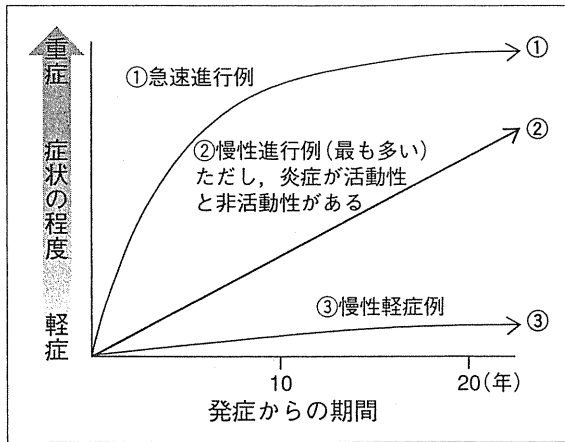


図3 HAMの臨床経過の特徴

続的に診療しているが、その診療を通してさまざまな問題点が浮かび上がってきた。たとえば、発病してから診断されるまでに平均で約5年と時間がかかっている、HAMの経過にバリエーションのあることが認識されていない、疾患活動性を評価するための検査が実施されていない、特に治療を受けていない患者が多い、などである。このような問題の背景には、疾患の認知度が低い、HAMの臨床経過に関する情報不足、疾患活動性の評価法や治療方針の決定に関する指針やマニュアルが確立していないことなどがあげられる。HAMのように希少な疾患は日常的に遭遇することは少なく、神経内科医でもHAMの診療に慣れていないことが多いのが現状であろう。

経過と疾患活動性を把握して 治療方針決定を

HAMの臨床経過の特徴を図3に示す。HAMは、年単位で緩徐に慢性に進行するケースが多いが(慢性進行例)、なかには脊髄での炎症が強く、症状が急速に進行し数か月で歩行不能となる例もみられ(急速進行例)、特に高齢者にこのようなケースが多い傾向にある。一方で、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認められる(慢性軽症例)。このように、HAMの経過には個人差が大きいという特徴があるが、そのことは意外と知られていない。経過は疾患活動性(脊髄での炎症)の程度を反映しているケースが多いので、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。

脊髄での炎症の程度を評価するためには髄液検査が必須であり、HAMの治療方針決定や治療効果の判定において重要である。ただし、一般的な髄液検査で把握できる細胞数、IgG indexなどでは、HAMの炎症を把握するには感度が低く、実際は炎症があり症状が進行性であってもこれらの値は正常範囲にとどまることがあり注意が必要である。現時点では、保険承認されていないが髄液中のネオプテリンが外注検査可能(SRL)であり、重症度との相関性もかなり高く、HAMの疾患活動性の把握に有用である¹⁶⁾¹⁷⁾。これまでの経験では、5 pmol/ml以下では活動性がほとんどなく進行もほとんど認められず、5~10 pmol/mlでは活動性が軽度、10~25 pmol/mlは中等度、25 pmol/ml以上は活動性が高度という傾向にある。最近、われわれはネオプテリンよりもさらに感度や重症度との相関性に優れたマーカーとなる分子も同定しており論文準備中である。

このようにHAMは、病気の進行の早さや炎症の強さに応じて、治療内容を決定することが重要であるが、大変残念なことに、慢性軽症例で炎症所見も弱いのに大量のステロイド療法が選択されている症例や、急速進行例で炎症所見が強いにもかかわらず治療が施されていない症例などが散見されるのが現状であり、正確な情報の全国的な普及の必要性が高い。また、HAMの診療を一般化するには、血液などの検体で比較的簡便に測定可能なバイオマーカーを開発する必要性も高く、現在、これらの課題に対してHAMに関する厚生労働省研究班でその対策や開発に取り組んでいる。HAM患者におけるウイルス量測定の意義については、字数の関係で今回は省略する。

HAMの治療の現状とこれから

HAMの理想的な治療は、原因となっているHTLV-1感染細胞を根絶することであろうが、その目的を達成できる治療法はまだ研究開発中である。現状では、できるだけ発症早期に脊髄炎症を抑え少しでも病気の進行を抑制するために病型に応じプレドニゾン(PSL)やインターフェロン α (IFN- α)などが用いられる(図4)。PSLは最も使用された実績があり、多くの後ろ向き研

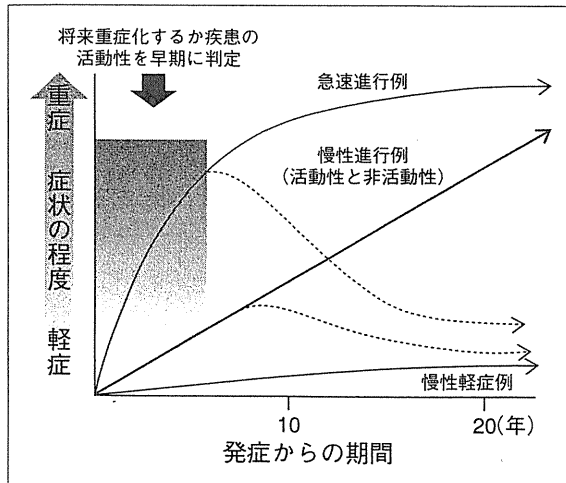


図4 HAMの治療の考え方(案)

究があるが、規模の大きなものでは131名の患者で81.7%に有効、69.5%に著効し、同じ報告でIFN- α は32名の患者で62.5%に有効、21.9%に著効を示している¹⁸⁾。IFN- α に関しては、二重盲検法による多施設共同臨床試験が実施され、計48名の患者で28日間毎日注射療法を行った場合に用量依存的に効果を有することが報告された¹⁹⁾。

HAMの治療は、経過や炎症の程度に応じて計画を立てることが重要であろう。急速進行例は髄液の細胞数やネオプテリン値の上昇が認められ、メチルプレドニゾロンパルス療法後にPSL内服療法を実施する。その後PSLは速やかに減量を図るが、経過や髄液ネオプテリン値を参考に維持量を決定する。慢性進行例は、炎症の程度により活動性と非活動性に分けることができる。非活動性の症例はそれほど進行しないため、これらの治療は積極的には実施しない。活動性の症例には、少量のPSLあるいはIFN- α の治療が有効であることが多い。慢性軽症例は炎症も非活動性であり、これらの治療は積極的には実施しない。もちろん、リハビリや合併症状に対する治療はいずれの症例も必要である。

HAMの治療の最終目標は長期予後の改善である。PSLもIFN- α も長期間の治療成績に関する報告はないが、われわれの後ろ向き調査では、PSL長期内服継続例が非内服群よりも髄液のネオプテリン値が低く、重症度も低いという結果を得ている(論文作成中)。しかし、PSL長期内服は副作用の問題があり、またIFN- α 注射療法も長期間

の継続は困難で、これらの治療薬の長期使用患者は限定されるのが現状であり、より効果や長期忍容性に優れた新規治療薬開発の要望が強い。HAMの新規治療薬を開発するには、薬事承認申請に必要なデータの収集が可能なプロトコールにのっとって治験を実施し、そのデータを客観的に解析しエビデンスを蓄積していく体制の整備が必要である。先進国でHAM患者が多いのは日本のみであるため、その体制づくりに課せられたわが国の責務は大きい。

文 献

- 1) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al. Adult T-cell leukemia : clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977 ; 50 : 481.
- 2) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986 ; 1 : 1031.
- 3) Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985 ; 2 : 407.
- 4) Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980 ; 77 : 7415.
- 5) Richardson JH, Edwards AJ, Cruickshank JK, et al. In vivo cellular tropism of human T-cell leukemia virus type 1. *J Virol* 1990 ; 64 : 5682.
- 6) Yamano Y, Cohen CJ, Takenouchi N, et al. Increased expression of human T lymphocyte virus type I (HTLV-I) Tax11-19 peptide-human histocompatibility leukocyte antigen A*201 complexes on CD4⁺CD25⁺ T cells detected by peptide-specific, major histocompatibility complex-restricted antibodies in patients with HTLV-I-associated neurologic disease. *J Exp Med* 2004 ; 199 : 1367.
- 7) Yamano Y, Araya N, Sato T, et al. Abnormally high levels of virus- infected IFN- γ ⁺CCR4⁺CD4⁺CD25⁺ T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder. *PLoS One* 2009 ; 4 : 1.
- 8) Kaplan JE, Osame M, Kubota H, et al. The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/

- tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990 ; 3 : 1096.
- 9) Arisawa K, Soda M, Endo S, et al. Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int J Cancer* 2000 ; 85 : 319.
- 10) Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma : a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 453.
- 11) Izumo S, Umehara F, Osame M. HTLV-I-associated myelopathy. *Neuropathology* 2000 ; 20 Suppl : S65.
- 12) Moriuchi M, Moriuchi H. A milk protein lactoferrin enhances human T cell leukemia virus type I and suppresses HIV-1 infection. *J Immunol* 2001 ; 166 : 4231.
- 13) Takahashi K, Takezaki T, Oki T, et al. Inhibitory effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type I. The Mother-to-Child Transmission Study Group. *Int J Cancer* 1991 ; 49 : 673.
- 14) Ando Y, Ekuni Y, Matsumoto Y, et al. Long-term serological outcome of infants who received frozen-thawed milk from human T-lymphotropic virus type-I positive mothers. *J Obstet Gynecol Res* 2004 ; 30 : 436.
- 15) Kamihira S, Yamano Y, Iwanaga M, et al. Intra- and inter-laboratory variability in human T-cell leukemia virus type-1 proviral load quantification using real-time polymerase chain reaction assays : a multicenter study. *Cancer Sci* 2010 ; 101 : 2361.
- 16) Nomoto M, Utatsu Y, Soejima Y, Osame M. Neopterin in cerebrospinal fluid : a useful marker for diagnosis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Neurology* 1991 ; 41 : 457.
- 17) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al. HTLV-I-associated myelopathy : analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1995 ; 1 : 50.
- 18) Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, et al. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 1996 ; 2 : 345.
- 19) Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy : a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology* 1996 ; 46 : 1016.

* * *

特集(1) : HTLV-1 感染の検査と臨床

5. HTLV-1 関連脊髄症(HAM)の病態と治療

安藤 仁 八木下 尚子 新谷 奈津美
佐藤 知雄 山野 嘉久

特集(1) : HTLV-1 感染の検査と臨床

5. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の病態と治療

安藤 仁*¹ 八木下 尚子*² 新谷 奈津美*³
佐藤 知雄*⁴ 山野 嘉久*⁵

[Key Words] HAM, HTLV-1, pathogenesis, treatment

はじめに

HTLV-1-associated myelopathy (HAM) は、成人 T 細胞性白血病 (ATL) の原因ウイルスである human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) の感染者 (キャリア) の一部に発症する慢性進行性の痙性脊髄麻痺を特徴とする神経難病である^{1)~3)}。1986 年に納らにより一つの疾患単位として提唱され、2009 年度からは国の難治性疾患克服研究事業の対象疾患 (いわゆる難病) に認定されている。HAM の発見からこの 25 年の間に、臨床像の確立、発症病態の解析、様々な治療の試みなどが進められた。これまでに蓄積された知見を踏まえて、疫学、診断、臨床像、病態、そして治療などについて概説する。

I. HAM の疫学

日本では、HTLV-1 キャリアの生涯において約 0.3% の確率で発症すると推定されている⁴⁾。1998 年の全国疫学調査では 1,422 名の HAM 患者の存在が確認され、患者の分布は西日本を中心に全国に広がっており、特に九州・四国・沖縄に多く認められた。最近の全国疫学調査では、

全国の患者数は約 3,000 名と推定され、関東などの大都市圏で患者数が増加していることが判明している。

HTLV-1 の感染経路として、主として母乳を介する母子感染と、輸血、性交渉による水平感染が知られているが、HAM はそのいずれでも発症することが知られている。輸血後数週間で発症した例もあり、感染成立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。輸血後発症する HAM の存在の指摘により、1986 年 11 月より献血時の抗 HTLV-1 抗体スクリーニングが開始され、以後、輸血後発症はなくなった。発症は中年以降の成人が多いが (平均発症年齢は 40 代)、10 代、あるいはそれ以前の発症と考えられる例も存在する。男女比は 1:2 ないし 2:3 と女性に多く、男性に多い ATL と対照的である⁵⁾。

II. HAM の診断

対称性の錐体路障害を示唆する痙性対麻痺などの所見を認める場合は、HAM の可能性を考慮して血清中の抗 HTLV-1 抗体の有無について確認する。抗体検査は、まず PA 法あるいは CLEIA

*1~5 Hitoshi ANDO, MD, Naoko YAGISHITA, MD, Natsumi ARAYA, MD, Tomoo SATO, MD & Yoshihisa YAMANO, MD
聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病因・病態解析部門
(〒216-8512 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1)

法でスクリーニングし、陽性である場合はウエスタンブロット法で確認し感染を確定する。感染が確認された場合は髄液検査を施行し、髄液中の抗 HTLV-1 抗体の有無を PA 法あるいは CLEIA 法で確認する。髄液中の抗 HTLV-1 抗体が陽性である場合は、その他のミエロパチーを来たす脊髄圧迫病変、脊髄腫瘍、多発性硬化症などの疾患を鑑別した上で、HAM と確定診断する。

III. HAM の臨床症状・徴候

臨床症状の中核は、緩徐進行性の両下肢痙性不全麻痺で、両下肢の筋力低下と痙性による歩行障害を示す。初期症状は、歩行の違和感、足のしびれ、つっぱり感、足がもつれる、走ると転びやすいなどであるが、多くは進行し、片手杖、両手杖、さらに車椅子が必要となり徐々に日常生活が困難になる。重症例では下肢の完全麻痺や体幹の筋力低下による座位保持困難により、寝たきりになる場合もある。

感覚の異常は、下半身の触覚や温痛覚の低下がみられることがある。持続するしびれ感や痛みなどを伴う場合もあり、特に痛みを伴う場合は ADL (activities of daily living) 低下の主要な原因となる。

自律神経症状は高率にみられ、特に排尿困難、頻尿、便秘などの膀胱直腸障害は病初期よりみられる。また進行例では起立性低血圧や下半身の発汗障害なども認められ、発汗低下による鬱熱のため、夏場に微熱、倦怠感が続き、適切な室温管理が必要となることもある。そのほか男性ではインポテンツがしばしばみられる。

神経内科学的診察では、両下肢の深部腱反射の亢進、腹壁反射の消失が認められる。またバビンスキー徴候などの病的反射が下肢でみられる。通常、両上肢は自覚症状を欠いているが、深部腱反射は亢進していることが多い。感覚障害についてはレベルのはっきりしない下半身の表在覚低下がみられる例が多く、しびれ感や痛みなどを認める場合がある。また振動覚低下を認めることが多い。

IV. HAM の経過

図1に示すように HAM 患者の約 8 割は年単位で緩徐に慢性に進行するが(慢性進行例)、時に急速に進行し、数ヵ月で歩行不能になる例もみられ(急速進行例)、特に高齢での発症者で進行度が早い傾向がある。一方で、運動障害が軽度のまま数十年以上の長期にわたり症状の進行があまり認められない例もある(慢性軽症例)。

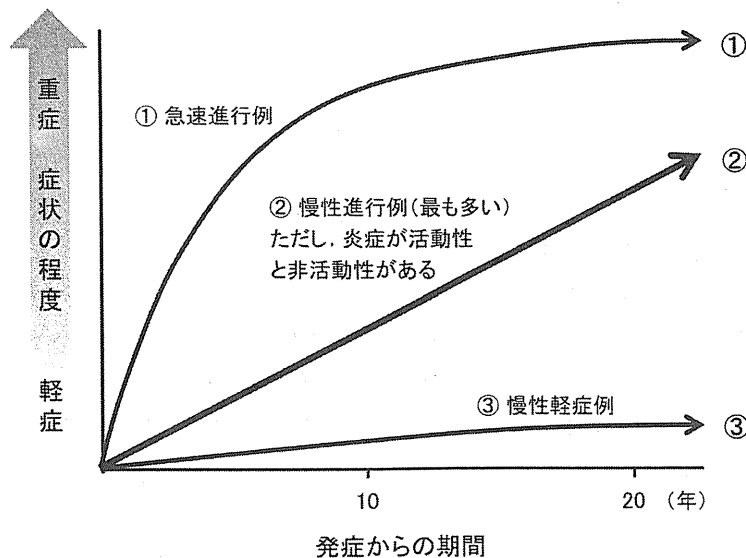


図1 HAM の臨床経過の特徴

このように、HAMの経過には個人差が大きいという特徴があり、その経過は疾患活動性(特に脊髄炎症)の程度と相関している場合が多いので、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。

V. HAMの病態

A. 病理

HAMの病態を理解する上で、病理所見を理解することは重要である。HAMの剖検例では、肉眼的に頸髄下部から腰髄上部までびまん性の萎縮がみられる⁶⁾。脊髄の横断面では両側索の萎縮と変性が肉眼的に観察されるが、大脳・小脳・脳幹には肉眼的に明らかな病変を指摘できる例はほとんど無い⁶⁾。

HAMの病理組織所見では、慢性炎症過程が脊髄、特に胸髄中・下部に強調されて起こっている。病変はほぼ左右対称性で、小血管周囲から脊髄実質にひろがる炎症細胞浸潤と周囲の脊髄実質、すなわち、髄鞘や軸索の変性脱落がみられる。主として両側側索に強くみられ、灰白質にも及んでいる。その他の詳細な解析も含めて、HAM患者脊髄では細胞性免疫反応が持続的に起こっていることを示す所見が得られている。

さらにHAMの脊髄病変において、HTLV-1感染細胞について *in situ* PCR法を用いて解析されており、HTLV-1の感染は浸潤したT細胞にのみ確認され、周辺の神経細胞やグリア細胞には確認されていない⁷⁾。このことは、浸潤したHTLV-1感染T細胞が慢性炎症の要因として中心的な役割を果たしていることを示唆している。

B. ウイルス免疫学的な特徴

HAM患者では、末梢血単核球(PBMC)中のプロウイルス量、すなわち感染細胞数が健常キャリアに比較して有意に多いことが判明している^{8)~10)}。また、ウイルス感染細胞に反応するHTLV-1特異的細胞傷害性T細胞や抗体の量も異常に増加しており、ウイルスに対する免疫応答が過剰に亢進しているという免疫学的な特徴

を有している^{11)~14)}。さらに、髄液中や脊髄病変局所で一部の炎症性サイトカインやケモカインの産生が非常に高まっていることが知られている¹⁵⁾¹⁶⁾。これらのウイルス・免疫学的特徴と病理学的な所見などを総合すると、HAMの主要な病態は、①HTLV-1感染細胞の増加、②脊髄の慢性炎症、③脊髄組織の破壊と変性、と考えられる。

VI. HAMの病態を把握する検査

HAMは、感染細胞数(ウイルス量)が多いと発症リスクや発病後の予後とある程度相関することが報告されており⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、ウイルス量の測定は患者におけるHTLV-1制御の程度を把握するうえで有用である。ウイルス量の測定は、エイズウイルスや肝炎ウイルスが血清中の濃度を測定するのと異なり、HTLV-1はウイルスが血清中に存在しないため、PBMC中に感染している割合をreal-time PCR法で測定する系が各研究室レベルで確立されている。現状では、HTLV-1ウイルス量の定量的測定を実施している施設は全国でも数少なく(HTLV-1情報センターウェブサイト参照：http://www.htlv1joho.org/medical/medical_exam.html)、外注検査で測定することはできない。現在、厚生労働省研究班でHTLV-1ウイルス量測定法の標準化に向けた研究が実施されており、将来保険承認されることが期待される。なお、HAM患者でウイルス感染細胞数が増加している機構については解明されていないが、HTLV-1は生体内でのウイルス発現が低く、感染細胞数の増加は主に感染細胞の増殖による部分と大きいと考えられている。

HAMにおける脊髄炎症の程度は患者の疾患活動性や予後と極めて強い相関があり、その把握は最も重要である。脊髄での炎症の程度を評価するためには髄液検査が必須であり、HAMの治療方針決定や治療効果の判定において重要である。ただし、一般的な髄液検査で把握できる細胞数、IgG indexなどでは、HAMの炎症を把握するには感度が低く、実際は炎症があり症状が進行性であってもこれらの値は正常範囲内

にとどまることがあるので注意が必要である。現時点では、保険承認されていないが髄液中のネオプテリンが外注検査可能(SRL)であり、重症度との相関性もかなり高く、HAMの疾患活動性の把握に有用である⁵⁾¹⁹⁾。これまでの個人的な経験では、5pmol/ml以下では活動性がほとんどなく進行もほとんど認められず、5~10pmol/mlでは活動性が軽度、10~25pmol/mlは中等度、25pmol/ml以上は活動性が高度という傾向にある。最近、我々はネオプテリンよりもさらに感度や重症度との相関性に優れたマーカーとなる分子も同定しており論文準備中である。

VII. HAMの治療

A. 治療の考え方

HAMは、その経過や疾患活動性の個人差が大きいという特徴があるので、それを踏まえた治療方針の決定が必要である。すなわち、できるだけ発症早期に、将来重症化する可能性があるか疾患活動性を判定し、その程度に応じて治療内容を検討することが望ましい。急速に進行して髄液の炎症所見が強い症例の場合は、比較的強い治療が初期には必要となる場合が多く、一方で、ほとんど進行が認められず髄液の所見もおとなしい症例の場合は、副作用の強い治療薬の必要性に乏しい。HAMに最も多い緩徐に進行する症例の場合は、髄液の炎症所見やそれまでの経過などから活動性か非活動性であるかを判断し、治療内容を決定していく必要がある。

B. HAMの病態に則した治療戦略

上述したようにHAMの病態は、脊髄におけるHTLV-1感染細胞に起因した慢性炎症による神経組織障害とされている。よってその治療には①HTLV-1感染細胞の排除、②脊髄炎症の沈静化、③神経細胞の再生が必要であるが(表1)、現時点では抗ウイルス療法や神経再生治療は研究段階であり、HAMの治療は炎症抑制効果を持つステロイドと、免疫調整・抗ウイルス作用を持つインターフェロン α (INF- α)による治療が主である。

ステロイド治療は、HAMに対する有効率および即効性に優れている。プレドニゾロン(PSL)は最も使用された実績があり多くの後ろ向き研究があるが、規模の大きなものではHAM 200例のレトロスペクティブな解析で、131名の患者にPSLの内服が試みられ、81.7%に有効、69.5%に著効し、同じ報告でINF- α は32名の患者で62.5%に有効、21.9%に著効を示している⁵⁾。このことはHAMの病態に炎症が深くかかわっており、その適切な制御・調節がHAMに有効であることを示している。しかしながら、長期にわたるステロイド治療の継続は、肥満、糖尿病、骨粗鬆症、白内障、感染症の誘発などの副作用を出現させる恐れがあるので、髄液の炎症所見や臨床的な治療反応性、年齢などを考慮し、できるだけ内服量を少なくする努力が必要である。なお、我々の経年的な観察ではPSL治療によりウイルス量が増加することはない。

表1 HAMの病態を把握する検査と治療の戦略

HAMの病態	検査	治療
感染細胞の増加	ウイルス量の定量PCR検査	感染細胞の制御 (開発の必要性あり) インターフェロン α
脊髄の炎症	髄液検査 (ネオプテリン)	ステロイドなど
脊髄の組織破壊	臨床的評価 画像検査	脊髄再生治療 (開発の必要性あり)

IFN- α は、多施設無作為抽出二重盲検法での治験が行われ、計48名の患者で28日間毎日注射療法を行った場合に容量依存的に効果を有することが報告された²⁰⁾。現在HAMに対する保険承認を得ている唯一の薬剤である。IFN- α のHAMへの治療効果のメカニズムは必ずしも明らかではないが、治療後ウイルス量が減少していること、HAMでみられる免疫異常が改善していることなどから、抗ウイルス作用と免疫調整作用の両者が関与していると推定される。欠点は、PSLに比較して抗炎症効果・即効性に乏しいこと、効果発現に週3回以上の注射施行を必要とするため長期間の治療継続が困難な場合が多い点である。また、主な副作用として、発熱・全身倦怠感・食欲不振などのインフルエンザ様症状、脱毛、間質性肺炎、抑うつ、血球減少などがある。

以上の特徴を踏まえ、我々は以下のように治療を実施している。「急速進行例」は髄液の細胞数やネオプテリン値の上昇が認められ、即効性のあるステロイドで寛解導入をはかる。メチルプレドニゾロンパルス療法後にPSL内服療法(0.5mg/kg以下で十分なことが多い)を実施。その後PSLは速やかに減量を図るが、経過や髄液ネオプテリン値、年齢などを参考に維持量を決定する(最少量の投与を心がける)。維持療法としてIFN- α を併用することもある。「慢性進行例」は、炎症の程度により活動性と非活動性に分けることができる。活動性の症例には、少量のPSL内服継続(5mg~10mg隔日)あるいはIFN- α 治療が有効であることが多い。非活動性の症例はそれほど進行しない場合が多く、これらの治療は積極的には実施しない。「慢性軽症例」は炎症も非活動性であり、これらの治療は積極的には実施していない。

HAMの治療の最終目標は長期予後の改善である。PSLもIFN- α も長期間の治療成績に関するエビデンスに乏しい。また、PSL長期内服は副作用の問題があり、また現行のIFN- α 注射療法も長期治療継続は困難で、これらの治療薬の長期使用患者は限定されるのが現状であり、

より効果や長期忍容性に優れた新規治療薬開発の要望も強い。これらの問題点を今後解決していくためには、薬事承認申請に必要なデータの収集が可能なプロトコールに則って治験を実施し、そのデータを客観的に解析しエビデンスを蓄積していく全国的な体制の整備が必要であろう。先進国でHAM患者が多いのは日本のみであるため、その体制づくりに課せられた我が国の責務は大きい。

C. HAMの随伴症状に対する治療

筋力維持や痙性緩和のための継続的なりハビリや、痙性や疼痛に対する抗痙縮薬や中枢性鎮痛剤の投与など、HAMの諸症状に対する対症療法は、ADL維持のために非常に重要である。また重度の排尿障害に対する自己導尿や、ぶどう膜炎や肺炎、褥瘡などの合併症検索など他科と連携をとりながら、きめ細かい治療を行うことが望まれる。

VIII. HAMの社会医学的側面と患者会の紹介

HAM患者の生活実態調査が2005年に全国HAM患者会のアンケート調査として実施され、様々な問題点が浮かび上がっている。診断確定までいくつもの医療機関を転々とし、医療従事者の知識・認識不足で専門的な医療を受けることができないなど、医療面での体制不備や、疾患の予後に対する不安、家族や職場など周囲の無理解への不満苛立ち、介護負担、経済的負担などの問題を抱えながら生活している実態が報告された。すなわちHAMは他の神経難病と同様、完治できる見込みのないまま長期療養を強いる病気であるといえる。さらにHTLV-1キャリアとしてATL発症の不安も抱えている。時に、同じ悩みを持つ仲間との交流や情報交換を通して孤立しない工夫も必要である。

文 献

- 1) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al : Adult T-cell leukemia: Clinical and hematologic features of 16 cases. Blood 50(3): 481~492, 1977