

図1 HTLV-1感染の検査の進め方

法は確立されていない<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>。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<sup>13)14)</sup>。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

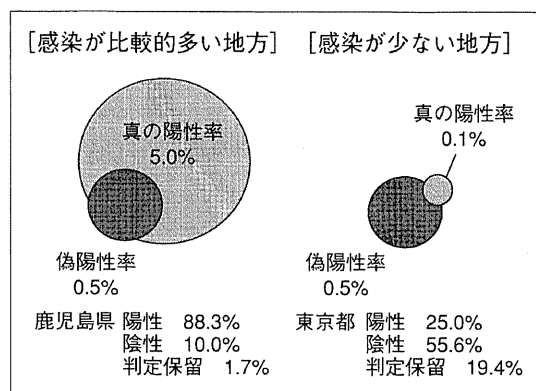


図2 一次検査には偽陽性が一定の比率で出現する

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<sup>15)</sup>。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、ATLV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。

### キャリアの不安にどう対処するか

キャリア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<sup>2)3)</sup>、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

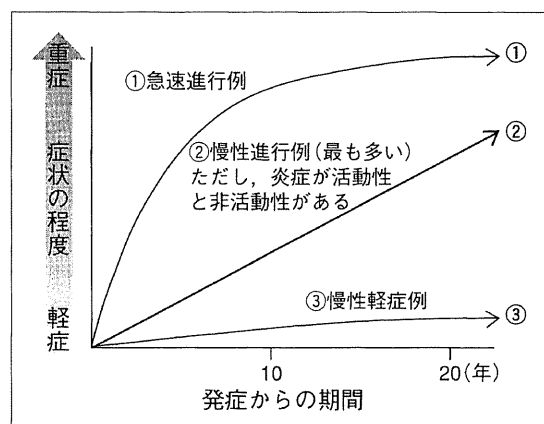


図3 HAMの臨床経過の特徴

統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内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<sup>16)17)</sup>。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味については、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ロン(PSL)やインターフェロン $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )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

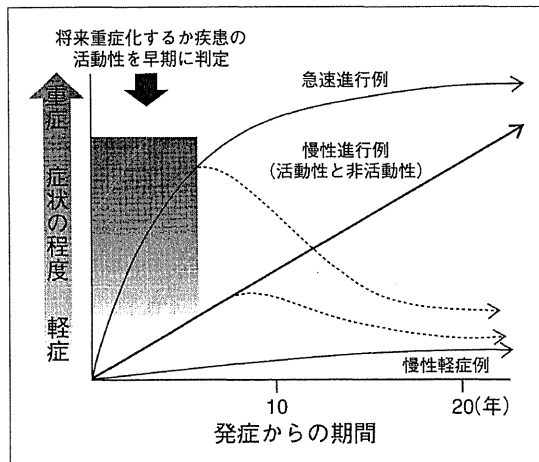


図4 HAMの治療の考え方(案)

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- $\alpha$ は32名の患者で62.5%に有効、21.9%に著効を示している<sup>18)</sup>。IFN- $\alpha$ 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<sup>19)</sup>。

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- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 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- $\gamma$ <sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> 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\*<sup>1</sup> 八木下 尚子\*<sup>2</sup> 新谷 奈津美\*<sup>3</sup>  
佐藤 知雄\*<sup>4</sup> 山野 嘉久\*<sup>5</sup>

〔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<sup>1)~3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。

#### 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プ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、数ヶ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)。

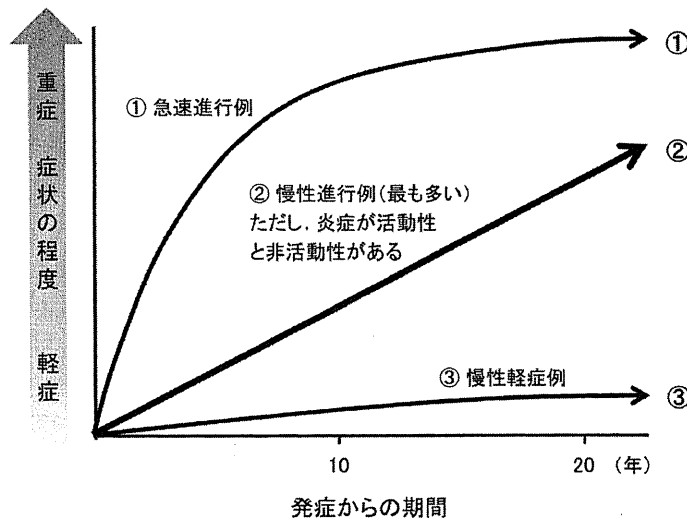


図1 HAM の臨床経過の特徴



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<sup>6)</sup>。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<sup>6)</sup>。

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<sup>7)</sup>。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<sup>8)~10)</sup>。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<sup>11)~14)</sup>。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<sup>15)16)</sup>。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<sup>5)17)18)</sup>、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](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が多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<sup>5)19)</sup>。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 $\alpha$ (INF- $\alpha$ )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- $\alpha$ は32名の患者で62.5%に有効、21.9%に著効を示している<sup>5)</sup>。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 $\alpha$
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- $\alpha$ 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<sup>20)</sup>。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- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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- $\alpha$ 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

- 2) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al : HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1 (8488): 1031~1032, 1986
- 3) Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al : Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 2(8452): 407~410, 1985
- 4) 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* 3(11): 1096~1101, 1990
- 5) 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* 1(1): 50~61, 1995
- 6) Akizuki S, Nakazato O, Higuchi Y, et al : Necropsy findings in HTLV-I associated myelopathy. *Lancet* 1(8525): 156~157, 1987
- 7) Matsuoka E, Takenouchi N, Hashimoto K, et al : Perivascular T cells are infected with HTLV-I in the spinal cord lesions with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: Double staining of immunohistochemistry and polymerase chain reaction in situ hybridization. *Acta Neuropathol* 96(4): 340~346, 1998
- 8) Kubota R, Fujiyoshi T, Izumo S, et al : Fluctuation of HTLV-I proviral DNA in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuroimmunol* 42(2): 147~154, 1993
- 9) Hashimoto K, Higuchi I, Osame M, et al : Quantitative in situ PCR assay of HTLV-1 infected cells in peripheral blood lymphocytes of patients with ATL, HAM/TSP and asymptomatic carriers. *J Neurol Sci* 159(1): 67~72, 1998
- 10) 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* 4(6): 586~593, 1998
- 11) Jacobson S, Zaninovic V, Mora C, et al : Immunological findings in neurological diseases associated with antibodies to HTLV-I: Activated lymphocytes in tropical spastic paraparesis. *Ann Neurol* 23 Suppl: S196~200, 1988
- 12) Tendler CL, Greenberg SJ, Blattner WA, et al : Transactivation of interleukin 2 and its receptor induces immune activation in human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy: Pathogenic implications and a rationale for immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 87(13): 5218~5222, 1990
- 13) Macatonia SE, Cruickshank JK, Rudge P, et al : Dendritic cells from patients with tropical spastic paraparesis are infected with HTLV-1 and stimulate autologous lymphocyte proliferation. *AIDS Res Hum Retroviruses* 8(9): 1699~1706, 1992
- 14) Ali A, Patterson S, Cruickshank K, et al : Dendritic cells infected in vitro with human T cell leukaemia/lymphoma virus type-1 (HTLV-1); enhanced lymphocytic proliferation and tropical spastic paraparesis. *Clin Exp Immunol* 94(1): 32~37, 1993
- 15) Umehara F, Izumo S, Ronquillo AT, et al : Cytokine expression in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 53(1): 72~77, 1994
- 16) Umehara F, Izumo S, Takeya M, et al : Expression of adhesion molecules and monocyte chemoattractant protein -1 (MCP-1) in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy. *Acta Neuropathol* 91(4): 343~350, 1996
- 17) Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, et al : HTLV-I proviral load correlates with progression of motor disability in HAM/TSP: Analysis of 239 HAM/TSP patients including 64 patients followed up for 10 years. *J Neurovirol* 7(3): 228~234, 2001
- 18) Takenouchi N, Yamano Y, Usuku K, et al : 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* 9(1): 29~35, 2003
- 19) Nomoto M, Utatsu Y, Soejima Y, et al : Neopterin in cerebrospinal fluid: A useful marker for diagnosis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Neurology* 41(3): 457, 1991
- 20) 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* 46(4): 1016~1021, 1996

# HAM専門外来の取り組み

山野嘉久 佐藤知雄 新谷奈津美  
安藤 仁 八木下尚子

神経内科

Reprinted from NEUROLOGICAL MEDICINE

Vol. 75 No. 4 Oct. 2011

科学評論社

**特集** HAM (HTLV-1 associated myelopathy)

**HAM専門外来の取り組み\***

● **山野嘉久\*\* / 佐藤知雄\*\* / 新谷奈津美\*\* / 安藤 仁\*\* / 八木下尚子\*\***

**Key Words :** HTLV-1, HAM, adult T-cell leukemia, specialty outpatient, tropical spastic paraparesis, counseling

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) などをひき起こすヒトレトロウイルスである。このウイルスは縄文時代以前からわが国に存在し、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。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、感染予防対策は各自治体の判断に委ねられることになった。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、逆に「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で、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、さらに感染予防対策を実施していた九州地方では感染者数が減少したが、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た。HTLV-1の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示されたのである。これらの経緯を踏まえ、2010年(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、HAM, ATL などの関連疾患に対する総合的な対策「HTLV-1総合対策」の実施が決まった。筆者は2007年(平成19年)に関東地区で初のHAM専門外来を開設したが、予想以上にHAM患者が多いことに驚かされ、また、HAM患者を取り巻く医療・社会環境の地域的な差異に気づかされた。本稿では、筆者の鹿児島および関東地区でのHAM診療・研究、患者支援活動の経験から、HTLV-1キャリアやHAM患者の診療の現状や問題点などについて概説する。

関東でHAM専門外来を開設して  
—HAMの診療の現状—

HAMは1986年に納らにより一つの疾患単位として提唱され<sup>1)</sup>、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

\* Outpatient clinic specialized for HAM/TSP.

\*\* Yoshihisa YAMANO, M.D., Ph.D., Tomoo SATO, M.D., Ph.D., Natsumi ARAYA, Ph.D., Hitoshi ANDO, M.D. & Naoko YAGISHITA, 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〔〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1〕; Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa 216-8511, Japan.

されている。初期症状は、歩行の違和感、足のしびれ、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<sup>2)</sup>。最近の疫学調査では全国のHAM患者数は約3,000例と推定され、元来HTLV-1キャリア同様、九州地方で多かったHAM患者が、関東などの大都市圏で増加していると報告されている。

筆者は長年、鹿児島大学でHAMの診療・研究に携わりながら、HAM患者会(アトムの会)の顧問として患者のサポートに努めていた。2006年(平成18年)に関東に赴任し、HAM患者会の関東支部会に参加した際、会員より「HAM専門外来を実施して欲しい」という声が多数上がった。会員らによると関東にはHAMの専門医がいないために、診断や治療に不安を感じていること、なかには九州の病院まで診察に行く方もいるという現状があったのである。

そのような声に後押しされ、われわれは2007年(平成19年)4月から関東でHAM専門外来を開設し(<http://nanchiken.jp/ham/>)、これまでに95例のHAM患者が受診し、現在79例の患者を継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必ずしも認識されていない、疾患活動性を評価するための検査が実施されていない、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。

### HAM専門外来で提供する特殊な検査

HAMは前述した進行性の両下肢痙性不全麻痺

の症状に加え、血清および髄液中の抗HTLV-1抗体が陽性であり、その他のミエロパチーをきたす脊髄圧迫病変、脊髄腫瘍、多発性硬化症、視神経脊髄炎などの鑑別をした上で確定診断される。

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きわめて強い相関があり、その把握は治療方針決定や治療効果の判定において重要である。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るが、一般的な髄液検査で把握できる細胞数やIgG濃度などでは、HAMの炎症を把握するには感度が低いという問題点があり、これらの値が正常でも症状が進行する患者が存在するので注意が必要である。現時点では髄液中のネオプテリン濃度とinterferon gamma-induced protein 10(IP-10)濃度が、これらと比較して感度が高く、重症度との相関性もかなり高く(論文準備中)、HAMの疾患活動性の把握に有用と考える。しかし、これらマーカーの測定は保険承認されていないという難点がある。

また、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関連することが報告されており<sup>3,4)</sup>、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法により測定する系が各研究室レベルで確立されている<sup>5)</sup>。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情報サービス参照：[http://www.htlv1-joho.org/medical/medical\\_exam.html](http://www.htlv1-joho.org/medical/medical_exam.html))、外注検査で測定することはできない。

われわれのHAM専門外来では、大学の倫理委員会で承認された同意書に基づき、十分な説明と同意のもと、HAM患者の血液・髄液を採取し、大学の研究室で髄液ネオプテリン、髄液IP-10や血中ウイルス量、血清中可溶性IL-2受容体濃度を測定、その結果を患者にフィードバックし、治療方針決定や治療効果判定などに役立てている。採取した検体は個人情報管理者により番号化されたのち研究に利用されるため患者のプライバ

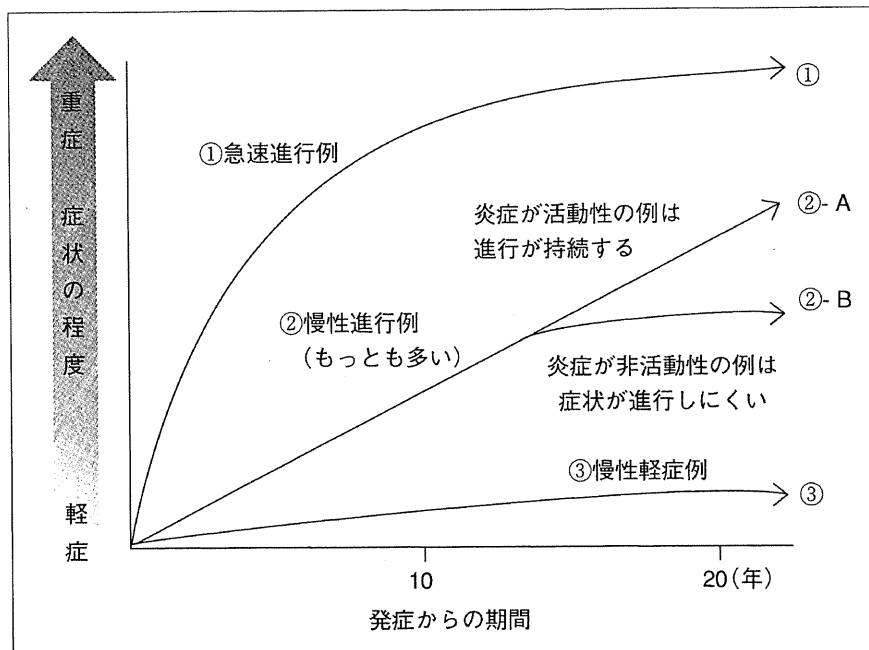


図1 HAMの臨床経過の特徴

シーは厳重に保護されている。また、後述する国の難病資源バンクにも一部提供し保存される。このようにHAM専門外来と研究室が連携をとることにより、臨床上有用性の高いバイオマーカー開発や治療薬開発にとって詳細な臨床データを共有することは大きな利点であり、また、患者にとっても一般外来で実施困難な検査結果のフィードバックを受けることで、診療への意欲が向上し、より病状に即した治療を受けられるという利点がある。

### 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1に示す。HAMは年単位で緩徐に慢性に進行する 경우가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カ月で歩行不能となる例もみられる(急速進行例)。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)。経過は疾患活動性(脊髄での炎症)の程度を反映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り、そのためには脊髄での炎症マーカー(髄液の細胞数、ネオプテリン、IP-10など)の測定は、HAMの治

療方針決定や治療効果の判定においてきわめて重要な検査である。

このようにHAMは、病気の進行の早さや炎症の強さを把握し、それに応じて治療内容を決定することが重要であるが、HAMがこのように個人差が大きいことは意外と知られておらず、大変残念なことに慢性軽症例で炎症所見も認めな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おらず、車椅子が必要な状態になってから専門外来を受診する症例などが散見されるのが現状であり、正確な情報を全国的に普及させる必要性が高い。これからHAMの診療を一般化し、全国的な診療レベル向上を実現するには、「疾患活動性の評価方法の確立とその重症度に応じた治療指針の作成」に関する研究の実施が急務であると考えられる。現在、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の治療の現状とこれから

HAMの理想的な治療は炎症を沈静化させるとともに、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の治療が中心であり、病型に応じプレドニゾロン(PSL)やインターフェロン $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )などが用いられる。PSLはもっと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131名の患者で81.7%に有効、69.5%に著効し、同じ報告でIFN- $\alpha$ は32名の患者で62.5%に有効、21.9%に著効を示している<sup>6)</sup>。しかしながら、よくデザインされた前向き臨床試験の報告がないために、PSLの有用性に関する情報は不足している。たとえば、投与時期や投与量に関する信頼できるデータがない。IFN- $\alpha$ 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名の患者を対象として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<sup>7)</sup>。しかしながら、長期治療の有効性や忍容性に関しては研究が不十分である。また、IFN- $\alpha$ の投与時期に関する一定の見解はない。

このようにHAMの治療に関するエビデンスは不足している状況ではあるが、われわれはHAMの治療に際して、経過や炎症の程度に応じて計画を立てるように努めている。症状の進行が早く髄液の細胞数やネオプテリン値がきわめて高い「急速進行例」では、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、症状の進行が食い止められたらPSLは速やかに減量を図り、経過や髄液所見、年齢などを参考に維持量を決定する。維持療法としてIFN- $\alpha$ の併用を試みる場合がある。症状が年単位で進行する「慢性進行例」は、炎症の有無により「活動性」と「非活動性」に分けることができる。「活動性」の症例には炎症の程度によるが、少量のPSL内服継続(5~10mg隔日投与)あるいはIFN- $\alpha$ 治療が有効であることが多い。ある程度の障害を有していても髄液で炎症所見に乏しい「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ていない。「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。もちろん、リハビリや排尿排便障害・疼痛などの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- $\alpha$ も長期間の治療成績に関するエビデンスはないが、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(データ蓄積中)。

しかし、PSL長期内服は副作用の問題があり、また、IFN- $\alpha$ 注射療法も効果発現に週3日以上注射を必要とすることや費用、副作用の問題のため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。しかしながら、HAMが希少疾患であるために、新規治療薬開発に対し製薬メーカーの参入が困難であるなどの問題もあり、他疾患で承認されている薬剤などからHAMに有効な薬剤をスクリーニングし、有効性が期待できる薬剤に関してはHAMを対象とした医師主導の臨床試験を実施していく必要性も高い。最終的に新規治療薬の開発や承認には、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体制の整備が必要である。HAMが他の難病と決定的に異なる点は、欧米の先進国で患者数が少ないために、これら先進国での治療エビデンスが存在しないことである。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。

## HAMの研究基盤整備

### —難病研究資源バンクとの連携も—

HAMは患者数が少ない稀な神経難病であり、患者がさまざまな医療機関に点在しているため情報が効率的に集約されず、病態・治療研究が進展しない大きな原因となっている。これまでHAM患者の多かった九州地区などでは、大学病院などを拠点としてHAMの診療・研究を行う体制が確立されており、HAMの病態・治療研究の進展に大きな役割を果たしてきたが、HAMのそれぞれの病型に応じた治療のエビデンスを蓄積するためには症例数がまだ十分でないと思われる。さらに近年、HTLV-1の感染者やHAM患者は関東や近畿などの大都市圏で増加傾向にあり、

HAMの研究を推進するためには、患者の臨床情報や生体試料(血液、細胞、DNA、髄液など)を効率的に集約し、臨床試験も実施できる全国的な取り組みの必要性が高くなってきている。

われわれが関東でHAM専門外来を開設して以来、専門外来のみで95例のHAM患者の臨床情報や生体試料を収集したが、これまで関東一円に散在し、把握できていなかった患者の情報および生体試料を、しかも経時的に把握できるということは希少疾患の研究においては大きな成果であり、このような点においてもHAM専門外来開設の意義は大きいと考える。

われわれは、2009年(平成21年)度に厚生労働省の難治性疾患克服研究事業による、難病患者の生体試料をバンク化する研究事業の一環として、これまでHAMの診療・研究拠点が整備されていなかった地域(関東、近畿、沖縄)や、これまでの主なHAM研究拠点地域(鹿児島、長崎)などの全国各地において、HAMの専門研究者による生体試料収集を支援するネットワークを構築し、病態研究に必要な不可欠である患者の臨床情報の蓄積、生体試料の効率的な収集・バンク化を可能とする体制を構築した。その結果、HAM患者233例の臨床情報・生体試料を収集した。本研究事業は単年で終了となったが、2010年(平成22年)度からはわれわれが収集した生体試料の一部を国の難病研究資源バンク(<http://raredis.nibio.go.jp/>)に提供し、現在も継続的に提供している。難病研究資源バンクは国内外の研究機関や企業に対して公平に生体試料を提供できるシステムを構築しており、共同研究を加速させ難病研究を推進することが目的である。患者が「研究を推進して欲しい」という強い願いをもって提供して下さった貴重な検体であるので、ぜひ多くの研究者に利用していただき、HAMの病態解明や治療研究に繋げていただきたい。

### 難病相談・支援センターとの連携

HAMと診断された患者は難病と診断され、大きなショックを受けると同時に、根治できる治療がないため将来への不安をかかえる。また、HAMはHTLV-1感染が原因であるため、本人のみならずその家族も感染や発病への不安を抱く。

HAMが希少疾患であるゆえに、社会に病気が認知されていないため周囲の理解が得られない、あるいはいわれなき差別を受ける例も少くない。

各都道府県には難病相談・支援センターが設置されており、さまざまな難病を抱える方からの相談を受けたり、専門医療機関や必要な社会福祉資源を活用できるよう支援する窓口が設けられている。しかしながら、これまでHAMは患者数が少なく、患者が偏在していたため、すべての自治体で手厚い対応ができていたとはいえない状況であったが、2010年(平成22年)の「HTLV-1総合対策」実施が始まったことにより、全国の自治体で対応可能となるよう、相談員など関係職員の育成が急ピッチで行われている。HAMのような希少な難病患者にとって悩みや不安を語れる場所は、必要かつ非常に重要である。また、必要に応じ専門医への紹介や、経済的・社会的な補助が受けられるようなアドバイスや患者会の紹介など、われわれ専門医とも連携をとりながら、患者をトータルで支援できる体制を構築していく必要がある。

また、HAMに対する知識不足により過大な心配や無用な差別を受けることがないように、一般市民にHTLV-1やHAM、ATLのことを知っていただく啓蒙活動も、相談・支援センターも含めた行政の大きな役割であると考えられる。これまでわれわれは行政機関や患者会と協力してシンポジウムやイベントを開催し、大きな成果をあげている。現時点でのHTLV-1総合対策の柱は感染予防であることも踏まえ、より広く幅広い年齢層に正しい知識をもってもらえることは、HTLV-1感染症撲滅のための大きな力となる。2010年(平成22年)度に、HTLV-1に関連する厚生労働省研究班が合同で正しい知識の普及を目的としてウェブサイトとパンフレットを作成し公開しており(HTLV-1情報サービス：<http://www.htlv1joho.org/>)、パンフレットはダウンロードできるので、日常の診療や相談に役立てていただきたい。

### 患者会によるピアカウンセリング効果

HAMの患者会はHAMの難病指定や医療費助成や福祉支援を目的に、2003年にアトムの会とし

て発足した(菅付加代子代表. 鹿児島市). その後, 九州, 関東, 関西など全国数か所に支部が設立され, 各地で活動が行われている. 患者会には患者同士が集い, お互いの悩みや不安を語り合う場を提供するという重要な役割を担っている. 同じ境遇の患者や家族同士が悩みを共有したり経験談を聞くことは, 優れたカウンセラーとのカウンセリング同等の効果をもたらすといわれており, これをピアカウンセリング効果という. これまで家にこもりがちであった患者が, 患者会の活動に参加し交流することが楽しみになったり, 共通の目標をもち活動することに生きがいや達成感を感じたりする方もおられ, 非常に良い成果をあげていると実感している.

また, われわれの専門外来でも病院の待合室などで患者同士が話をよく目にし, なかには「一般病院では他のHAM患者と会う機会はほとんどないので孤独を感じるが, ここに来ると安心する」という声も聞かれ, また, 違う側面でも専門外来の意義があると考えている.

### 最後に

HAM専門外来は患者に最良の医療を提供し, かつ病態解明・治療薬開発の促進に寄与する目的で始まったが, 同時にその実施により, 診療の現状や問題点も浮かび上がり, 新たな課題が提起された. われわれが目指す最終目標は, 全国のHAM患者がどこでも最良の医療が受けられ, 一刻も早く治療薬を開発することであり, そのためには診療ガイドラインの整備や, 診療にあたる神経内科医や医療スタッフの教育は急務であり, 全国のHAM診療拠点病院の整備や一般病院との病診連携体制の構築, 検体バンクの効率的な稼働などが急がれる. 関東におけるHAM専門外来と患者会, 各行政機関との連携をモデル

ケースとし, 全国のHAM患者が少ない地域でのHAM診療体制整備へと展開していけるよう, さらに邁進したいと思っている.

### 文 献

- 1) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986; 1 : 1031-2.
- 2) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al. HTLV-1-associated myelopathy : analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1995 ; 1 : 50-61.
- 3) Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, et al. Analysis of HTLV-1 proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-1 carriers : High proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 1998 ; 4 : 586-93.
- 4) Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, et al. HTLV-1 proviral load correlates with progression of motor disability in HAM/TSP : Analysis of 239 HAM/TSP patients including 64 patients followed up for 10 years. *J Neurovirol* 2001 ; 7 : 228-34.
- 5) 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 : 2361-7.
- 6) Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, et al. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 1996 ; 2 : 345-55.
- 7) Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-1-associated myelopathy : A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology* 1996 ; 46 : 1016-21.

\* \* \*

## Characterization of novel glycolipid antigens with an $\alpha$ -galactose epitope in lactobacilli detected with rabbit anti-*Lactobacillus* antisera and occurrence of antibodies against them in human sera

Received April 8, 2011; accepted June 24, 2011; published online July 22, 2011

Masao Iwamori<sup>1,\*</sup>, Akihiro Sakai<sup>1</sup>,  
Norihiro Minamimoto<sup>1</sup>, Yuriko Iwamori<sup>1</sup>,  
Kyoko Tanaka<sup>2</sup>, Daisuke Aoki<sup>2</sup>,  
Shigeki Adachi<sup>3</sup> and Taisei Nomura<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Biochemistry, Faculty of Science and Technology, Kinki University, 3-4-1 Kowakae, Higashiosaka, Osaka 577-8502, <sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582 and <sup>3</sup>Animal Models of Human Diseases, National Institute of Biomedical Innovation, 7-6-8 Asagi-Saito, Ibaraki, Osaka 567-0085, Japan

\*Masao Iwamori, Department of Biochemistry, Faculty of Science and Technology, Kinki University, 3-4-1 Kowakae, Higashiosaka, Osaka 577-8502, Japan. Tel: +81 6 6721 2332, Fax: +81 6 6723 6721, email: iwamori@life.kindai.ac.jp

**Anti-*Lactobacillus johnsonii* (LJ) antisera generated by immunization of rabbits with LJ reacted with glyceroglycolipids in LJ, i.e. dihexaoyl diacylglycerol (DH-DG), trihexaoyl DG (TH-DG) and tetrahexaoyl DG (TetH-DG), whose reactivities with antisera increased proportionally with longer carbohydrate chains of glycolipids. Structural analyses of glycolipids from LJ revealed that DH-DG was Gal $\alpha$ 1-2Glc $\alpha$ 1-3'DG, and TH-DG and TetH-DG were novel derivatives of it with  $\alpha$ -Gal at the non-reducing terminal, i.e. Gal $\alpha$ 1-6Gal $\alpha$ 1-2Glc $\alpha$ 1-3'DG and Gal $\alpha$ 1-6Gal $\alpha$ 1-6Gal $\alpha$ 1-2Glc $\alpha$ 1-3'DG, respectively. DH-DG was commonly present in several lactobacilli examined, but TetH-DG was restricted to LJ, *L. intestinalis* and *L. reuteri*, while the TH-DGs from *L. casei* were Glc1-6Gal $\alpha$ 1-2Glc $\alpha$ 1-3'DG and an esterified derivative of it, Glc1-6Gal $\alpha$ 1-2Glc(6-fatty acid) $\alpha$ 1-3'DG, as reported in the literature. Anti-LJ antisera reacted with TH-DG and esterified TH-DG from *L. casei* to lesser extents, but not at all with gentibiosyl DG from *Staphylococcus epidermidis* or kojibiosyl DG from *Streptococcus salivaris* or sphingoglycolipids containing  $\alpha$ -Gal residues. The major molecular species of glycolipids obtained from lactobacilli were 11-octadecenoic and 11,12-methylene-octadecanoic acids-containing ones. Also, human IgM antibodies against TH-DG and TetH-DG from LJ were detected in human sera, with various antibody titres, indicating that an immune reaction to symbiotic lactobacilli occurs against their glycolipid antigens, TH-DG and TetH-DG.**

**Keywords:** antigenic determinants/carbohydrate structure/glycoglycerolipids/Gram-positive bacteria/human antibodies.

**Abbreviations:** CL, cardiolipin; DG, diacyl glycerol; Gal, galactose; Glc, glucose; GalU, galacturonic acid; GlcU, glucuronic acid; Man, mannose; PG, phosphatidylglycerol; MH-DG, monohexaoyl diacylglycerols; DH-DG, dihexaoyl diacylglycerols; TH-DG, trihexaoyl diacylglycerols; TetH-DG, tetrahexaoyl diacylglycerols; TEA, triethanolamine; TMS, trimethylsilyl.

Gg<sub>4</sub>Cer in the murine digestive tract has been revealed to be selectively distributed in the small intestine, where it provides a receptor structure for the formation of bacterial flora including symbiotic bacteria, e.g. *Lactobacillus johnsonii* (LJ), in the intestinal epithelia (1). During the course of exploration of the receptor function of epithelial glycolipids, we prepared anti-*Lactobacillus* antisera by immunization of rabbits with a murine intestinal *Lactobacillus*, LJ, and found that the antisera contained anti-Gg<sub>4</sub>Cer antibodies due to the presence of a Gg<sub>4</sub>Cer-mimicking structure in the protein, but not the lipid fraction of LJ, suggesting that an epitope structure common to both lactobacilli and the host is used for evading immunological surveillance by the host for symbiosis (1, 2). The major antigens, other than the Gg<sub>4</sub>-mimicking structure, recognized by anti-LJ antisera were glycolipids, which were present in equivalent amounts to those of phospholipids in LJ (1, 2). In the case of Gram-positive bacteria, the cell wall is constructed from peptidoglycan and teichoic acids, which are essential for the bacteria to adapt to severe circumstances, including as to temperature, pH, ionic strength, superoxide, and attack by enzymes and immunocytes (3). Teichoic acids, whose major structure is poly-1,5-ribitol phosphate, poly-1,3-glycerol phosphate, poly-1,2-glycerolphosphate, or poly-trihexaoylphosphate, are anchored on glyceroglycolipids as lipoteichoic acid in the cytoplasmic membrane (4). For instance, the structures of lipoteichoic acid in the cell wall of *Streptococcus* species have been characterized as poly-1,3-glycerol phosphate-6Glc $\alpha$ 1-2Glc $\alpha$ 1-3' diacylglycerol and poly(6Gal $\alpha$ 1-6Gal $\alpha$ 1-3'', Gal $\alpha$ 1-2'', glycerol-1''-phosphate)-6Glc $\alpha$ 1-2Glc(6-fatty acid) $\alpha$ 1-3'diacylglycerol (5, 6). In general, dihexaoyl diacylglycerols (DH-DGs) are the major