

HTLV-I Tax11-19 特異的 CD8 陽性細胞頻度が末梢血中に比較して高い。

HAM の神経病理学的所見も、HAM 発症機序において免疫学的機序が関与していることを強く示唆している。HTLV-I 感染 T 細胞の浸潤が脊髄内での免疫反応を助長し、細胞傷害性を有するサイトカインにより周りの神経細胞が傷害されることが HAM の発症機序と想定されている。理論的に考える HAM に対する治療戦略としては、(1) 生体内の HTLV-I 量を減少させる。(2) 免疫系を抑制することの二つがあげられる。実際 HTLV-I プロウイルス量と HAM 運動障害度が相関することが知られており、根治療法としてウイルス量を減少、消失させることが重要と考えられているが、現時点においては未だ実現されていない。経験的に副腎皮質ホルモン、インターフェロン α 、アザチオプリン、ミゾリビン、免疫グロブリン、血漿交換療法、リンパ球除去療法などの種々の免疫療法が試みられてきたが、各治療法あたりの症例数が少なく未だ標準化された治療方針がないのが現状である。経験的には副腎皮質ホルモン療法が最も有効な治療法と考えられるが、長期にわたるステロイド経口療法は、糖尿病、骨粗鬆症、消化管潰瘍などの合併症をきたしやすく長期的にみればコンプライアンスが十分ではないのが欠点である。今後、治療の標準化のためにも大規模な臨床試験が必要であり、その為にも治療評価のためのバイオマーカーの選定は重要である。HAM 患者髄液においては髄液細胞数、タンパク量は正常もしくは軽度上昇しているのにとどまり治療効果の判定には有用ではない。HAM 患者において髄液中ネオプテリンが上昇していることは以前より報告されており、ステロイド治療により低下することが知られている。ネオプテリンは GTP から生成される

ピラジノーピラミジン複合体で主に単球/マクロファージにより産生される。T 細胞から放出された IFN- γ により活性化された単球/マクロファージはネオプテリン産生が増加することより、髄液中ネオプテリンは中枢神経系の炎症マーカーとして利用されている。今回、当科においてネオプテリン測定系を確立し正常範囲を決定した。また、HMA 患者髄液においてネオプテリンが上昇していることが確認できた。今後、治療評価のバイオマーカーとしてのネオプテリンの妥当性について検討していきたい。

E. 結論

HAM 患者髄液中においてネオプテリン値が上昇しており、治療評価のバイオマーカーとして有用と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
なし

HTLV-1 carrier の SCD 患者における髄液サイトカインの検討

研究代表者 吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科学教授
研究協力者 松下拓也 九州大学大学院医学研究院臨床神経免疫学准教授
研究協力者 吉村 怜 九州大学大学院医学研究院神経内科学助教

研究要旨

【目的】本研究では、human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) 感染の有無による spinocerebellar degeneration (SCD) 患者の髄液サイトカイン、ケモカイン、成長因子濃度を比較検討し、SCD 病態への免疫学的関与を明らかにする。【方法】HTLV-1 非感染 SCD 患者 11 例及び HTLV-1 感染 (carrier) SCD 患者 1 例、非炎症性神経疾患患者 (OND) 16 例の脳脊髄液中 27 種のサイトカイン、ケモカイン、成長因子濃度を蛍光ビーズサスペンションアレイシステム (BioPlex) を用いて同時測定した。【結果】HTLV-1 carrier の SCD 患者では、IL-6, IL-8, MCP-1, VEGF 濃度が HTLV-1 非感染 SCD 患者と比較して明らかに高値であった。HTLV-1 carrier の SCD 患者では、頭部 MRI で白質病変と下肢で錐体路徴候を認めた。【考察・結論】HTLV-1 感染により一部の炎症促進性サイトカイン・ケモカイン・成長因子の産生が促進され SCD 病態を修飾している可能性が示唆された。

A. 研究目的

本研究では、human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) 感染の有無による spinocerebellar degeneration (SCD) 患者の髄液サイトカイン、ケモカイン、成長因子濃度を比較検討し、SCD 病態への免疫学的要因の関与を明らかにする。

B. 研究方法

当科通院中の HTLV-1 非感染 SCD 患者 11 例及び HTLV-1 感染 (carrier) SCD 患者 1 例、非炎症性神経疾患患者 (OND) 16 例の脳脊髄液中 27 種のサイトカイン、ケモカイン、成長因子濃度を蛍光ビーズサスペンションアレイシステム (BioPlex)

を用いて同時測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

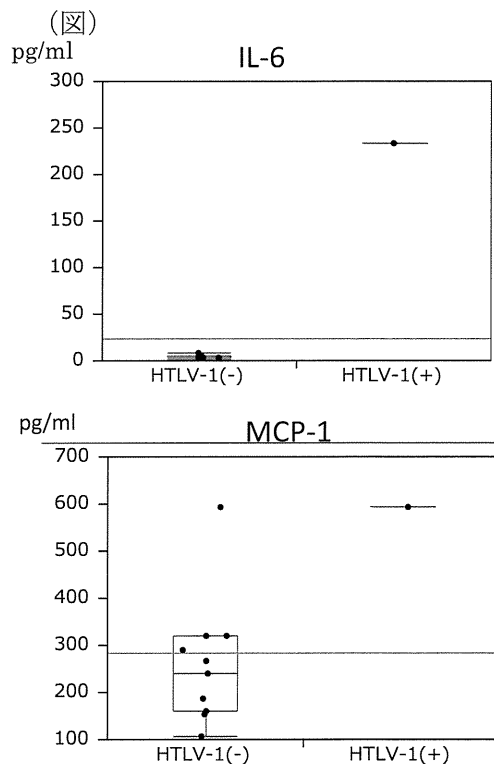
C. 研究結果

OND と HTLV-1 carrier を除く SCD 患者では髄液サイトカイン、ケモカイン、成長因子濃度に有意差はなかった。HTLV-1 感染の有無による SCD 患者の髄液サイトカイン、ケモカイン、成長因子の濃度に有意差はなかった。しかし、HTLV-1 carrier の SCD 患者では、IL-6, IL-8, MCP-1, VEGF 濃度が HTLV-1 非感染 SCD 患者の mean

+2SD を超えていた。

D. 考案

本研究では、HTLV-1 carrier の SCD 患者が 1 例と少なかったため統計学的な有意差検定はできなかったが、HTLV-1 carrier の SCD 患者では、IL-6, IL-8, MCP-1, VEGF 濃度は HTLV-1 非感染 SCD 患者と比較して明らかに高値であった。我々は過去に、HTLV-1 carrier の SCD 患者では HTLV-1 非感染 SCD 患者と比較して、頭部 MRI で白質病変と下肢で錐体路徴候を示す比率が有意に多いことを報告しており¹⁾、本研究での HTLV-1 carrier の SCD 患者でも頭部 MRI で白質病変と下肢で錐体路徴候を認めた。このように HTLV-1 感染により一部の炎症促進性サイトカイン・ケモカイン・成長因子の産生が促進され SCD 病態を修飾している可能性が示唆された。今後は、症例数を増やして再検討する必要がある。また、その他の変性疾患に対する HTLV-1 感染の免疫学的な関与も明らかにしたいと考えている。



E. 結論

HTLV-1 感染による一部の炎症促進性サイトカイン・ケモカイン・成長因子の産生が促進され SCD 病態を修飾している可能性が示唆された。

F. 文献

1) Kira J, Goto I, Otsuka M, Ichiya Y. Chronic progressive spinocerebellar syndrome associated with antibodies to human T-lymphotropic virus type I: clinico-virological and magnetic resonance imaging studies. J Neurol Sci. 1993; 115(1): 111-6.

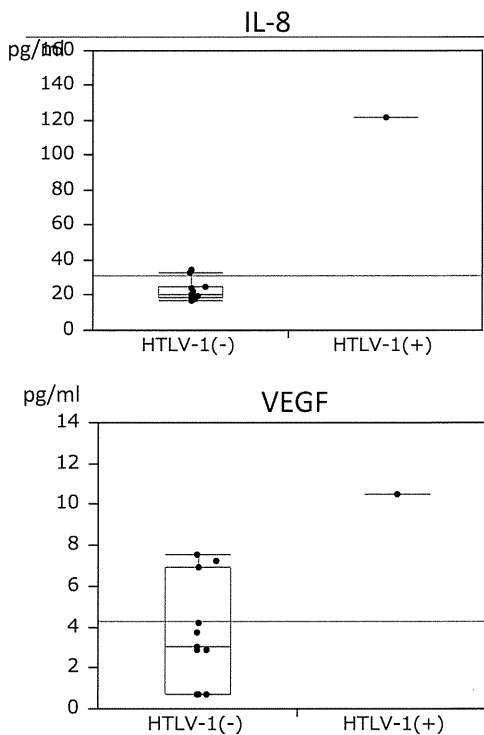
G. 健康危険情報：なし

H. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

I. 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



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

長崎大学における HAM 患者の実態と治療成績

研究分担者 中村龍文

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学 准教授

研究要旨：

HTLV-I 関連脊髄症(HAM)が発見されて以来、本疾患の多発地域の神経内科関連施設を中心として、治療法の開発へ向けた研究が精力的に行われてきた。本疾患は HTLV-I 感染による末梢血の免疫学的活性化によって惹起される脊髄の慢性炎症を原因とする疾患であるが故に、これまでに報告された種々の治療法は免疫修飾療法が主体となっている。しかしながら、現時点では本疾患に対する治療法は未だ確立していない。

1986年から現在に至るまで、我々の施設ではHAM患者総数137例を経験した。その内現在もまだfollow up中の患者は48例である。これまでに主に施行されてきた治療法としては経口プレドニゾロン、ステロイドパルス、血漿交換、ヘパリン、インターフェロン α 、ペントキシフィリン療法で、有効率についてはそれぞれ59.1、100、61.1、70、64.7、86.7%であった。

A. 研究目的

HTLV-I関連脊髄症(HAM)が発見されて、約26年が経過した。HAMの発見は、それまでに治療不可能とされていた神経難病の一部に治療可能な疾患が存在するということを明らかにした点で、その意義は大変大きいと思われる。その後HAMの多発地域の神経内科関連施設を中心として、HAMの病態解明への研究と並行して、免疫修飾療法を中心として治療法開発への取り組みが精力的に行われてきた。しかし、残念ながら未だ治療法は確立していないのが現状であ

る。

本研究班の目的は治療法確立を目指して、HAM に対する治療薬としての新規医薬品を開発することにあるが、そのためにはそれぞれの施設における実態とこれまで行ってきた治療による成績についてまとめる必要がある。今回、当科においてこれまでに経験した HAM 患者の実態と治療成績、また我々がこれまでに報告した治療法について概説する。

B. 研究方法

1986年から現在に至るまでに、長崎大

学医学部附属病院第一内科に入院・外来診療に受診した患者について、キーワード：HTLV-I 関連脊髄症、または HTLV-I associated myelopathy、または HAM にて検索して抽出した患者群にてデータベースを作成し、解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は長崎大学の倫理規定を遵守して行った。

C. 研究結果

1) これまでに経験した HAM 患者の実態:

これまで経験した HAM 患者数は 137 例(女性 101 例：男性 36 例、当科来院時の年齢：24～81 歳(平均：56.4 歳)、発症年齢：6～76 歳(平均：44.6 歳)、当科来院時までの罹病期間：0.5～50 年(平均：11.8 年)、当科来院時における Osame による運動機能障害度 0～10(平均：4.3))であった。それを過去の患者と現在 follow up 中の患者で分けて示すと、前者では 89 例(女性 64 例：男性 25 例)、後者では 48 例(女性 37 例：男性 11 例)となっている。表 1 にこれらのデータを示す。

表 1. これまでに経験した HAM 患者の実態

総数	過去	現在	性別	年齢 (平均)	発症年齢 (平均)	罹病 期間 (平均)	運動 機能 障害度 (平均)
137	89	48	女性 101 男性 36	24-81 歳 (56.4 歳)	6-76 歳 (44.6 歳)	0.5-50 年 (11.8 年)	0-10 (4.3)

2) 合併症：表 2 に、判明し得た HTLV-I 感染が関係していると考えられる疾患、または炎症性疾患の合併を示す。PreATL 2 例、シェーグレン症候群 15 例、肺炎 2 例、関節症 2 例、筋炎 3 例、ぶどう膜炎 3 例、原田氏病 2 例であった。

表 2. 合併症

Pre ATL	2 例
シェーグレン症候群	15 例
肺炎	2 例
関節症	2 例
筋炎	3 例
ぶどう膜炎	3 例
原田氏病	2 例

3) 治療成績：

1. 副腎皮質ホルモン剤

表 3 に成績を示す。経口プレドニゾロンは 20～60mg/日で投与されていた。投与期間はまちまちであったが、やや有効も含めて有効例は 22 症例中 13 例であった。ステロイドパルス療法は 250～1000mg/1 回、3 回を 1クールとして、数クールが基本な投与方法であったが、施行された 11 例すべてで有効であった。

表 3.副腎皮質ホルモン剤での治療成績

	総数	有効例	有効率 (%)
経口プレドニゾン療法	22	13	59.1
パルス療法	11	11	100

2. ビタミン C 大量療法

5 例で投与されていたが、すべてでほとんど無効であった。

3. これまでに当科から報告された治療成績

以下に、我々がこれまでに報告した治療法での成績を示す。表 4 にそれぞれの治療での有効性を示す。

a. 血漿交換療法 (Matsuo H., et al. Lancet

ii:1109-1113, 1988): 18 例の HAM 患者(女性 12 例 : 男性 6 例、年齢 : 27~65 歳、罹病期間 : 3~40 年)に対して、2 週間で 4 から 6 回の AP-05Hplasma separator または IM-T350 immunoabsorbent による血漿交換療法を試み、歩行機能において 5 例で 2 段階の運動機能障害度の改善がみられ、総合的には下肢運動機能を中心として(一部では感覚機能・排尿機能)、11 例で改善がみられている。

b. ヘパリン療法(Nagasato K., et al. J Neurol Sci 115:161-168, 1993): 10 例の HAM 患者(女性 9 例 : 男性 1 例、年齢 : 29~66 歳、罹病期間 : 1~45 年)に対して、ヘパリン

500-10000 単位を 9 から 93 日連日投与し、下肢運動機能を中心として(一部では感覚機能・排尿機能)、7 例で改善がみられている。この内、3 例で 1 段階の運動機能障害度の改善がみられている。検査データとしてはこの治療によって HAM 患者末梢血リンパ球の免疫学的免疫学的異常の中で最も特徴的とされる *in vitro* における spontaneous PBL proliferation が有意に抑制された。

c. インターフェロン- α 療法

(Shibayama K., et al. J Neurol Sci 106:186-192, 1991): 17 例の HAM 患者(女性 13 例 : 男性 4 例、年齢 : 28~69 歳、罹病期間 : 1~40 年)に対して、スミフェロン 3 X 10⁶ 国際単位(一部では 1.5 から 9 X 10⁶ 国際単位)を連日 4 週間筋肉内投与し、下肢運動機能を中心として(一部では感覚機能・排尿機能)、11 例で改善が認められている。この内、2 例で 2 段階の運動機能障害度の改善がみられている。この治療でも、spontaneous PBL proliferation が有意に抑制されている。

d. ペントキシフィリン療法(Shirabe S., et al. J Neurol Sci 151:97-101, 1997): 15 例の HAM 患者(女性 10 例 : 男性 5 例、年齢 : 24~73 歳、罹病期間 : 2~24 年)に対して、トレンタール 300mg(一部では 600mg)を連日 4 週間(一部では 12 週間)経口投与し、下肢運動機能を中心として(一部

では感覚機能・排尿機能)、13例で改善が認められている。この内、1例で2段階の運動機能障害度の改善がみられている。この治療でも、spontaneous PBL proliferation が有意に抑制されている。

表 4. これまでに当科から報告された治療成績

	総数	有効例	有効率 (%)
血漿交換療法	18	11	61.1
ヘパリン療法	10	7	70
インターフェロナーα療法	17	11	64.7
ペントキシフィリン療法	15	13	86.7

D. 考察

当科におけるこれまで診療を行った HAM 患者の実態と治療成績を報告した。これまでとられてきた HAM に対する治療は本報告書でも示しているように免疫修飾療法が主体であり、この療法のそれなりの有効性が報告されているが、そのほとんどは短期間の治療による成績である。HAM は HTLV-I の HTLV-I 感染による慢性疾患である以上、長期間に亘る治療が必要であることは言うまでもない。現在、HAM に対する治療の中心は副腎皮質ホルモン療法やインターフェロナーα療法であるが、これらの薬剤の長期使用は多くの問題点を抱えている。また、免

疫修飾療法は慢性炎症を抑えることによって、少なくともその後の症状の進行を阻止することを目的とした対症療法である。HAM はあくまでも HTLV-I 感染症であり、その根治治療は HTLV-I の体内からの排除である。これらの点に鑑みて考えた時、一刻も早い HTLV-I を標的として長期に安全に使用出来る治療薬の開発が強く望まれるところである。

E. 結論

HAM に対する治療法として免疫修飾療法はそれなりに効果を発揮しているものの、今後は HTLV-I を標的として長期に安全に使用出来る治療薬の開発が強く望まれる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kitazono T, Okazaki T, Araya N, Yamano Y, Yamada Y, Nakamura T, Tanaka Y, Inoue M, Ozaki S. Selective advantage of murine higher-avidity CTL in elimination of human T-cell lymphotropic virus-1 infected cells and tumors. Cell Immunol. 272:11-17, 2011.
- 2) 中村龍文、福田卓、西浦義博、HAM の治療法の概略と進歩 神経内科 75:380-386, 2011.

2. 学会発表

- 1) Nakamura T. : New therapeutic approach focusing on targeting HTLV-I-infected cells by prosultiamine in HAM/TSP. 3rd Nagasaki Prion mini-symposium, Nagasaki, Japan, .2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得：
 - 1) HTLV-I 関連脊髄症の予防・治療剤およびアポトーシス促進剤(特許出願中、特開 2007-277223)。
 - 2) HTLV-I 関連脊髄症の予防または治療剤(特許出願中、特願 2011-226209)。
 - 3) 排尿障害の予防・治療剤(特許出願中、特願 2011-269262)。
2. 実用新案登録 : なし。
3. その他

HAM の長期的予後を改善する治療プロトコルの創出の試み

研究分担者 高嶋 博
 鹿児島大学医歯学総合研究科 神経内科老年病学 教授
 研究協力者 林 大輔 野妻智嗣 松浦英治 稲森由恵 岡本裕嗣
 松崎敏男 渡邊 修
 鹿児島大学医歯学総合研究科 神経内科老年病学

研究要旨：

HAM の治療法においては、従来標準的な治療プロトコルは存在しない。そこでこれまでの臨床的知見・基礎研究的知見を再評価し、標準的治療プロトコル作成を試みた。治療に際して、疾患活動性を反映する指標を用いて活動性か非活動性かを区別し、それに基づき、活動期には、積極的な抗炎症療法・抗ウイルス療法を行うことで神経線維の変性を最小限に抑える治療、非活動期には免疫調整療法を主体に炎症再燃防止・ウイルス感染細胞の増殖抑制治療を行う。加えて、下肢痙性や排尿障害に対して対症療法を、リハビリテーションも重要である。以上の観点から、具体的な治療プロトコルを提案する。

A. 研究目的

HAM の治療法においては、従来さまざまな方法が用いられてきたが、標準的な治療プロトコルは存在しない。今回、臨床的知見・基礎研究的知見を総合的に再評価し、現在施行可能な HAM の標準的治療プロトコルを作成する試みを行った。

B. 研究方法

当科で HAM と診断し、1986 年以降に治療を行った 401 症例をレトロスペクティブに解析し、それぞれに行われた治療法とその有効性を検討した。

HAM の機能障害の評価、臨床的な治療効果の評価としては、運動機能障害の重症度 (Osame Grade) と排尿障害の重症度の 2 つの指標を用いた。運動機能障害の重症度は、軽度から順に 0 から 13 までの 14 段

階のグレードに分けた。排尿障害の重症度は、頻尿、残尿、尿失禁それぞれでスコア化した。

運動機能障害の重症度 (Osame Grade)		排尿障害の重症度
Grade	Disability	
0	歩行・走行ともに異常を認めない	1) 頻尿 0: 正常
1	走るスピードが遅い	1: わずかに存在
2	歩行異常 (つまずき・膝のこわばり)	2: 明らかに存在
3	かけ足不能	3: 著明に存在
4	階段昇降に手すり必要	2) 残尿 0: 正常
5	片手によるつたい歩き	1: わずかに存在
6	片手によるつたい歩き不能・両手なら 10m 以上可	2: 圧迫排尿
7	両手によるつたい歩き 5m 以上、10m 以内可	3: 自己導尿
8	両手によるつたい歩き 5m 以内可	3) 尿失禁 0: 正常
9	両手によるつたい歩き不能、四つんばい移動可	1: わずかに存在
10	四つんばい移動不能、いざり等移動可	2: 明らかに存在
11	自力では移動不能、寝返り可	3: 著明に存在
12	寝返り不能	
13	足の指も動かせない	3 つの症状の合計点数で表す

その 2 つの指標から、次の総合判定 (機能障害改善度判定) 基準を設定した。「著効」は運動機能障害度 2 段階以上の改善が認められた場合をいい、以下「有効」「やや有効」「無効」「悪化」とランクをつけ、有効率に「やや有効以上 = (著効 + 有効 + やや有効) / 全患者数」と「有効以上 = (著効 + 有効)

「全患者数」の2種類を設けた。

総合判定(機能障害改善度判定)基準	
著効	運動機能障害度2段階以上の改善が認められた場合。
有効	運動機能障害度1段階改善、あるいは排尿障害度(頻尿、残尿、失禁:各障害度の合計0~9)3段階以上改善が認められた場合。
やや有効	同じ運動機能障害度内での明らかな改善、排尿障害度2段階までの改善、あるいは残尿量の明らかな減少等が認められた場合。
無効	同じ運動機能障害度内で改善が認められない場合および、排尿障害度2段階までの悪化が認められた場合。
悪化	運動機能障害度1段階以上の悪化、あるいは排尿障害度3段階以上の悪化が認められた場合。

有効率の2種類
「やや有効以上」=(著効+有効+やや有効)/全患者数
「有効以上」=(著効+有効)/全患者数

これらの検討結果と、HAM 発見以来、当科が報告してきた知見を評価し、推奨される治療プロトコルの作成を試みた。

C. 研究結果

(1) HAM401 症例の治療法と有効性の結果

治療法	投与量	投与期間	施行例	やや有効以上	有効以上
1 副腎皮質ホルモン					
1) 経口投与	10~80 mg/日	連日or隔日/1~3か月	247	78.1%	63.0%
2) 大量点滴投与	500~1000 mg/日	1~3日	14	78.6%	50%
3) 静注	50~70 mg/日	1~5回	5	80%	40%
2 血液浄化療法					
1) リンパ球除去術	約1×10 ⁶ 個/回	3~6回	9	77.8%	44.4%
2) プラズマフェレーシス	1回1.5~2.0L	4~6回	7	42.9%	42.9%
3) インターフェロン-α					
1) 静注	300万単位/日	30日	32	62.5%	21.9%
2) 吸入	100万単位/日	30日	11	81.8%	27.3%
4) アザチオプリン	50~100 mg/日	1~3か月	9	55.6%	22.2%
5) ビタミンC	1500~3000 mg/日	4日or5日連続投与後 2日休薬/4週間	89	58.4%	13.4%
6) ベンチシタリン	300 mg/日	2~4週	5	60%	20%
7) エリスロマイシン	600 mg/日	1~2か月	25	48%	16%
8) サラズスルファピリジン	1000~1500 mg/日	1~3か月	24	50%	12.5%
9) ミゾリピン	100~150 mg/日	1~3か月	17	47.1%	11.8%
10) フォスホマイシン	静注4 g/日	2週間	14	78.6%	7.1%
11) TRH	その後経口2 g 静注2 mg/日	5日間	16	56.3%	6.3%
12) グリセオール	400~600 mg/日	3~5日間	3	66.7%	0%
13) ヒト免疫グロブリン	2.5~5 g/日	1~3日間	3	33.3%	0%
14) ダナゾール	200~300 mg/日	4~6週間	2	0%	0%
15) エペリゾン塩酸塩	100~150 mg/日	4~6週間	6	100%	50%
16) AZT+3TC	(AZT)400(3TC)300 mg/日	4~12週間	12	58.3%	25%

「やや有効以上」と「有効以上」がともに50%以上のものは、副腎皮質ホルモン経口投与 247 例(やや有効以上:78.1%、有効以上:63.0%)、副腎皮質ホルモン大量点滴投与 14 例(やや有効以上:78.6%、有効以上:50%)、エペリゾン塩酸塩投与 6 例(やや有効以上:100%、有効以上:50%)であった。血液浄化療法は、リンパ球除去 9 例(やや有効以上:77.8%、有効以上:44.4%)、プラズマフェレーシス 7 例(やや有効以上:42.9%、有効以上:42.9%)と副腎皮質ホルモンに次ぐ有効性を示した。IFN-α 注射 32 例では、やや有効以上:62.5%、有効以上:21.9%であった。ビタミン C 投与 89 例では、やや有効以上:58.4%、有効以上:13.4%、エリスロマイシン投与 25 例

では、やや有効以上:48%、有効以上:16%、サラズスルファピリジン投与 24 例では、やや有効以上:50%、有効以上:12.5%と、やや有効以上で 50%前後を示した。

(2) 当科で臨床的に主に用いた治療法

主に活動期に行った治療は、メチルプレドニゾロン(パルス)、プレドニゾロン(内服)、IFN-α、サラズスルファピリジンが主体であり、主に非活動期に行った治療は、プレドニゾロン少量(内服)、ビタミン C、ラクトバシラス・カゼイ・シロタ株、サラズスルファピリジン、エリスロマイシン、そして下肢瘻性・排尿障害に対する対症療法とリハビリテーションが主体であった。

(3) 基礎研究的知見・臨床的知見

HAM16 例でのプレドニゾロン内服では、髄液ネオプテリン値は有意に減少した(p=0.03)。プレドニゾロン 5-20mg/day 内服では、治療開始 5 年後に、末梢血 HTLV-I プロウイルス量が治療前と比較し有意に減少した(p<0.0001)。

HAM25 例での IFN-α 投与では、末梢血 HTLV-I プロウイルス量が有意に減少したが(p=0.023)、髄液ネオプテリン値は有意に増加した(p=0.033)。

IFN-α の臨床試験では、300 万単位/回を 1 日 1 回筋注で 4 週間連日投与後の有効率は 40.0%で、投与終了 4 週間後も有効率 46.2%を保持していた。しかし、その後の効果は 1-3 か月の持続に留まった。

HAM13 例でのサラズスルファピリジン投与では、髄液ネオプテリン値が有意に減少した(p=0.03)。

HAM10 例でのラクトバシラス・カゼイ・シロタ株投与では、末梢血 HTLV-I プロウイルス量に有意な変化はなく、NK 細胞活性の有意な増加(p=0.015)を認め、

排尿障害スコアの有意な改善 (p=0.0085) を認めた。

病理学的検討では、HAM の活動期では、リンパ球・マクロファージ主体の炎症が生じており、浸潤リンパ球の主体は CD4+ と CD8+ T 細胞であった。非活動期では、軽度の炎症が持続し、浸潤リンパ球の主体は CD8+ T 細胞であり、脱落した神経線維の部位にはグリオシスが生じていた。

HAM213 例での髄液細胞数は $6.4 \pm 14.2/\mu\text{L}$ (基準値 $<5/\mu\text{L}$) と上昇しており、髄液ネオプテリン値も $102.2 \pm 113.8 \text{ pmol/mL}$ (基準値 $<30 \text{ pmol/mL}$) と上昇していた。また、急速進行性 14 例では髄液ネオプテリン値 233.6 pmol/mL 、緩徐進行性 137 例では 97.8 pmol/mL と、急速進行性でより高値となっていた。

末梢血 HTLV-I プロウイルス量と運動機能障害の重症度との検討では、末梢血 HTLV-I プロウイルス量は、運動機能障害の悪化に伴って上昇しており、ステロイド投与による運動機能障害の改善に伴い、末梢血 HTLV-I プロウイルス量も低下していた。

脊椎 MRI 検査の HAM での定量的データの集積はないが、HAM の急性活動期例では脊髄の腫大が、慢性非活動期の長期経過例では脊髄の萎縮が、临床上散見される。

D. 考案

HAM の治療の科学的なエビデンスは少なく、現時点で治療指針を示すことは難しいが、我々のこれまでの治療経験から、現在実施可能な治療について考察した。

HAM では、活動期では CD4+ と CD8+ リンパ球の浸潤を主体に炎症が生じており、非活動期では CD8+ リンパ球の浸潤を主体に炎症が持続し、神経線維の脱落部位にはアストロサイトによるグリオシスが生じ

ている。この点をふまえ、治療法においても、活動期と非活動期を区別し、活動期では積極的に抗炎症療法・抗ウイルス療法を行うことで神経線維の変性を最小限に抑え、非活動期では免疫調整療法を主体に炎症再燃防止・ウイルス感染細胞の増殖抑制を行う方策をとる。

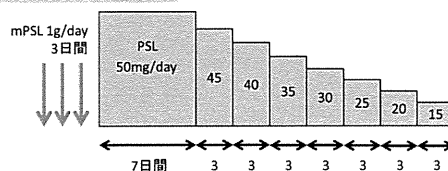
我々は、活動期と非活動期の区別には、疾患活動性を反映する「進行の早さ」、「髄液細胞数」、「髄液ネオプテリン値」、「末梢血 HTLV-I プロウイルス量」、「脊椎 MRI による脊髄腫大」の 5 つの指標を用いる。

	より活動期 ←	→ より非活動期
病理学的検討	リンパ球・マクロファージ主体の炎症 浸潤リンパ球の主体は CD4+ と CD8+	軽度の炎症が持続 アストロサイトによるグリオシス 浸潤リンパ球の主体は CD8+
疾患活動性の指標	進行の早さ 髄液細胞数 髄液ネオプテリン値 末梢血 HTLV-I プロウイルス量 脊椎 MRI	ゆっくり進行 高くない 高くない (高い例あり) 脊髄萎縮

活動期にはステロイド (メチルプレドニゾロンパルス・プレドニゾロン内服) を基本とし、必要に応じて IFN- α 、サラゾスルファピリジンによる治療を行う。非活動期には、ステロイド (プレドニゾロン少量内服)、サラゾスルファピリジン、ビタミン C、ラクトバシラス・カゼイ・シロタ株、エリスロマイシンの中から複数の治療法を選択する。また、対症療法・リハビリテーションを行う。

(1) 活動期の治療プロトコール

- 1 ステロイド (mPSLパルス・PSL内服) (体重50kgの場合)



- 2 IFN- α (300万単位/day・4週間)
 ・糖尿病、感染症、緑内障等の合併症によりステロイド治療が困難な場合
 ・PSL内服減量により症状が増悪した場合
- 3 サラゾスルファピリジン (1~1.5g/day)
 ・PSL内服減量後の追加治療

第1選択薬はステロイドであり、初めにメチルプレドニゾロン 1g/day (または

125mg/day)のパルス療法を3日間施行後、後療法として1mg/kgのプレドニゾロン内服を7日間行い、その後漸減する。プレドニゾロンを漸減した後は中止を試みるが、実際には中止によって臨床所見の悪化がみられる例も多く、プレドニゾロンを中止するか、5-10mg/dayの内服維持とするかは、症例ごとに判断するのが、現時点では実際的ではないだろうか。

IFN- α は必須ではないが、ステロイドの効果が小さい場合や、合併症等によってステロイド治療が困難な場合に選択され、基本的には300万単位/dayを4週間投与で終了とする。在宅治療も出来ない状況で、積極的には現在は用いていない。

サラゾスルファピリジン(1-1.5g/day)、アスコルビン酸などの比較的副作用の少ない治療を併用することで、ステロイドの減量や症状の改善・維持を容易にできる可能性が有る。

(2) 非活動期の治療プロトコール

- 1 ステロイド(PSL少量内服5~10mg/day)
 - ・慢性期に持続する程度の炎症を抑えるが、長期投与による副作用の考慮が必要。
 - ・長期的予後に関する評価については結論が得られていない。
- 2 サラゾスルファピリジン(1~1.5g/day)
 - ・急性期治療に引き続き投与
- 3 ビタミンC(1.5~3g/day・5日連続投与後2日休薬)
 - ・副作用はほとんどない。(添付文書上は胃腸症状のみ)
- ラクトバシラス・カゼイ・シロタ株(8×10^{10} 株/day)
 - ・副作用はほとんどない。
- 4 エリスロマイシン(600mg/day)
 - ・肺合併症や尿路感染を伴う場合等

当院ではHAMの初回治療においては、非活動期と判断した場合においても、脊髄の炎症がどの程度あるのか、その程度回復可能かをみるために、急性期にも行うメチルプレドニン 125mg x 3 日間に続いて、1mg/kgx7 日間の短期集中的なステロイドの投与を試みることも多い。その後維持療法につなげる。

どの程度のステロイド(プレドニゾロン少量内服 5-10mg/day)は非活動期に持続する軽度の炎症を抑制するが、長期投与に

よる副作用の考慮が必要で、長期的予後に関する評価については結論が得られていない。HAMは、骨粗鬆症の合併が多く、ステロイドの長期使用が望ましいとは一概に言えなかったが、ビスホスホネート剤の普及により、投与する方が予後がよいかもしれない。

サラゾスルファピリジン(1-1.5g/day)は活動期に引き続き必要に応じて選択され、実際よくなる場合も多く、安価であり使用すべき薬剤であろう。

アスコルビン酸(ビタミンC)(1.5-3g/day・5日連続投与後2日休薬)とラクトバシラス・カゼイ・シロタ株(8×10^{10} 株/day)は、副作用がほとんどみられず、症例によっては有効性が認められており、比較的広く使用できる。

エリスロマイシン(600mg/day)は効果がやや弱いですが、排尿障害などに効果がある例もある。

対症療法としては、下肢痙性に対して、エペリゾン 150-300mg/day、バクロフェン 30mg/day、チザニジン 6-9mg/day、ダントロレン 75-150mg/dayなどが選択される。2005年よりITB(バクロフェン髄注療法)が日本でも承認され、下肢痙性が非常に強く、内服によるコントロールが困難な例では検討される。排尿困難に対しては、ジスチグミン 15mg/day、プラゾシン 2mg/day、間欠自己導尿法などが、頻尿・尿失禁に対しては、プロピペリン 20mg/day、オキシブチニン 6mg/dayなどが選択される。

筋力維持や廃用症候群防止目的としては、筋力増強訓練や歩行訓練などのリハビリテーションを行う。躯幹筋を中心に筋力アップを計ることで、歩容を改善できる。

E. 結論

HAMの標準的治療プロトコールとして、

最初に疾患活動性を反映する「進行の早さ」、「髄液細胞数」、「髄液ネオプテリン値」、「末梢血 HTLV-I プロウイルス量」、「脊椎 MRI による脊髄腫大」の 5 つの指標を用い、活動期か非活動期かを区別する。

そして活動期には、抗炎症、抗ウイルス作用を目的とし、ステロイドを基本として、必要に応じて IFN- α 、サラゾスルファピリジンで治療を行う。

非活動期には、免疫調整作用を目的とし、プレドニゾン少量内服、サラゾスルファピリジン、ビタミン C、ラクトバシラス・カゼイ・シロタ株、エリスロマイシンの中から複数の治療法を選択する。

また、下肢痙性や排尿障害に対しては対症療法を行い、筋力維持や廃用症候群防止目的として、筋力増強訓練や歩行訓練などのリハビリテーションを行っていく。

以上の治療プロトコールを提案する。

F. 研究発表

1. 論文発表

Abdelbary N.H., Abdullah H.M., Matsuzaki T., Hayashi D., Tanaka Y., Takashima H., Izumo S., Kubota R. Reduced Tim-3 expression on human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) Tax-specific cytotoxic T lymphocytes in HTLV-I infection. **J Infect Dis.** 203(7):948-59, 2011.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

琉球大学病院における HAM 患者データベース・検体バンクの確立と HTLV-1 の分子疫学的解析

研究分担者 齊藤 峰輝 琉球大学大学院医学研究科 准教授

研究要旨：

沖縄県は HTLV-1 の高侵淫地域であり、HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の患者数も多い。沖縄地方の HAM 患者の臨床情報データベースと検体バンクを整備することは、HAM の病態と発症機序を明らかにする上で重要である。本年度は、琉球大学病院関連診療科の協力のもと、検体保存、臨床データベース作成のための体制を構築した。これに基づき、27 症例の沖縄県出身 HAM 患者について、十分な説明と書面による同意を得たのちに末梢血を採取し、血漿、血清、リンパ球（viable stock）、ゲノム DNA、cDNA を分離・保存した。一方、沖縄地方の HAM 患者における HTLV-1 ウイルス型と HAM 発症率、病態との関連を明らかにするため、HAM 患者の HTLV-1 tax subgroup 解析を行った。検討した 27 症例中 17 症例（63%）が tax subgroup A であり、同時に解析した鹿児島県出身 HAM 患者検体における数値（22%：50 症例中 11 症例）より有意に高かった。来年度以降も検体バンク登録数を増やし、沖縄県内における tax subgroup と臨床データ、HAM 発症率との関連を解析する予定である。

A. 研究目的

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) は、世界ではじめてヒト疾患との関連が見いだされたレトロウイルスであり、成人 T 細胞白血病 (ATL) および HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の原因ウイルスである。平成 20 年度に国立感染症研究所から報告された約 20 年ぶりの全国調査によると、我が国にはいまだに先進国で最多の約 108 万人もの HTLV-1 感染者が存在しており、従来多かった九州・沖縄では減少しているものの、都市部では増加していることが明らかになっている。ほとんどの HTLV-1 感染者が生涯にわたって未発症の無症候性キャリアー (asymptomatic healthy carrier: HC) として

経過し、HAM や ATL を発症するのは感染者全体の 5% 前後ではあるものの、最も予後不良の白血病の一つである ATL は死亡者数が年間 1000 人を超え、HAM 患者では約 40% が経過中に歩行不能となり生活の質が著しく障害される。本研究の目的は、沖縄地方の HAM 患者について、臨床情報データベース・検体バンクを整備して、その臨床的特徴を明らかにするとともに、臨床検体を用いた免疫学的、ウイルス学的解析結果を行い、HAM の発症機序解明に資することである。

B. 研究方法

琉球大学病院第 2 内科（骨髄移植センタ

一)、第3内科(神経内科)、皮膚科の協力のもと、合計27例の沖縄県出身HAM患者の臨床情報を収集した。同時に、十分な説明と書面による同意を得たのちに末梢血を採取し、血漿、リンパ球(viable stock)、ゲノムDNA、cDNAを分離して保存した。リンパ球はHistopaque(Sigma)を用いて密度勾配遠心法にて分離し、AllPrep™ DNA/RNA Mini Kit(QIAGEN)を使用してゲノムDNAとtotal RNAを同時に抽出した。さらにPrimeScript RT reagent Kit(Takara)を用いて逆転写反応を行い、鋳型cDNAを合成した。抽出したゲノムDNAを用いて、PCR-RFLP法(Furukawa Y et al. J Infect Dis. 182:1343-9, 2000)によりHTLV-1 subgroup解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究をはじめにあたり、琉球大学倫理委員会で承認を得た。本研究に用いられたすべての患者検体は、十分な説明と書面による同意を得て採取された。採取された検体はコード化された番号を割り振り連結不可能匿名化した。

C. 研究結果

沖縄県出身27症例のHAM患者から主治医の協力のもと匿名で臨床情報を収集した。同時に各患者から末梢血を採取した後に、血漿、血清、リンパ球、ゲノムDNA、cDNAを分離・保存した。リンパ球はviable stockとした。収集した臨床情報のデータベースには、年齢、性別、罹病期間、運動障害重症度(Osame's motor disability score: OMDS)、排尿障害スコア、痙性スコア(Modified Ashworth Scale: MAS)、血清および髄液抗HTLV-1抗体価、HTLV-1プロウイルス量、血清sIL-2R値、合併症、血算、血液像(白血球分画)、一般生化学、自己抗体等を記

録した。

ゲノムDNAを用いてHTLV-1プロウイルスのsubgroup解析を行ったところ、検討した27症例中17症例(63%)がtax subgroup Aであった。一方、同時に解析した鹿児島県の検体では、検討した50症例中11症例(22%)がtax subgroup Aであり、沖縄の症例と比較して有意に低かった($\chi^2=11.0$, $p=0.0009$, Odds Ratio=6.03, CI 95%: 2.15-16.86.)。

D. 考察

沖縄県はHTLV-1の高侵淫地域であり、HAM患者数も多い。過去の報告から、HTLV-1の転写調節因子をコードするtax遺伝子には、LTRでのcosmopolitan A, B分類に対応したsubgroupが存在し、そのうちtax subgroup Aに感染した個体がHAMに罹患しやすいことが明らかになっている(Furukawa Y et al. J Infect Dis. 182(5):1343-9, 2000)。また、このウイルス型は、HAMの発症率が日本と比較して約7倍程度高いジャマイカなど、カリブ海諸国のHAM患者が持つウイルス型と高い相同性があることも報告されている。今回の検討で、沖縄のHAM症例は、鹿児島(本土)の症例と比較してtax subgroup Aの感染者が有意に高いことが明らかになった。最近、ジャマイカと日本のHTLV-1感染者の解析から、HTLV-1に対する宿主免疫応答に差がみられるとの報告もなされており(Birmann BM et al. Int J Cancer. 124(3): 614-21, 2009)、今後、沖縄県と本土のHAM患者の臨床的・免疫学的特徴を明らかにすることはHAMの病態解明のためにも有用であると考えられる。今後とも症例データベース・検体バンクを充実させ、沖縄県出身HAM患者の臨床的特徴も解析予定であ

る。

E. 結論

沖縄県内の43例のHAM患者から臨床情報を収集した。同時に末梢血を採取し、血漿、血清、リンパ球 (viable stock)、ゲノムDNA、cDNAを分離、保存した。沖縄のHAM症例は鹿児島 (本土) の症例と比較して、tax subgroup Aの感染者が有意に高いことを明らかにした。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saito M., Bangham C.R.
Immunopathogenesis of Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) -associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): Recent perspectives.
Leukemia Research and Treatment. 259045, 2012. (Online Journal のため論文番号のみ)
- 2) Adachi T., Tanaka R., Kodama A., Saito M., Takahashi Y., Ansari A.A., Tanaka Y.
Identification of a unique CXCR4 epitope whose ligation inhibits infection by both CXCR4 and CCR5 tropic human immunodeficiency type-I viruses.
Retrovirology. 8: 84, 2012.
- 3) Saito M. HTLV-1. **Encyclopedia of Genetics 2nd Edition.** Stanley Maloy, Kelly Hughes ed. Elsevier, Oxford, UK, in press, 2012.

学会発表

- 1) 齊藤峰輝、田中礼子、松崎敏男、末原雅

人、田中勇悦 HTLV-1 マイナス鎖にコードされるHBZのHTLV-1関連脊髄症における病因的意義 第52回日本神経学会学術大会、2011年5月、名古屋

- 2) Saito M., Tanaka R., Kodama A., Matsuzaki T., Suehara M., Tanaka Y. Successful development of novel monoclonal antibodies against HTLV-1 bZIP factor and their applications in studying the pathogenesis of HAM/TSP. 15th International Conference on Human Retroviruses: HTLV and Related Viruses. 2011, 6. Leuven, Belgium.
- 3) 齊藤峰輝、田中礼子、児玉晃、田中勇悦 HTLV-1関連脊髄症(HAM)におけるOX40陽性細胞の解析とHTLV-1感染ヒト化マウス作製の試み 第64回日本細菌学会九州支部総会・第48回日本ウイルス学会九州支部総会、2011年8月 北九州
- 4) 齊藤峰輝、田中礼子、児玉晃、田中勇悦 ヒトリンパ球移植免疫不全マウス (hu-PBL-SCID)を用いた新規HTLV-1感染動物モデル作製の試み 第4回HTLV-1研究会、2011年9月 東京
- 5) 齊藤峰輝、田中礼子、田中勇悦 HTLV-1関連脊髄症(HAM)におけるHBZ遺伝子発現の意義 第23回日本神経免疫学会学術集会、2011年9月 東京

H. 知的所有権の出願・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

沖縄県における HTLV-1 関連脊髄症（HAM）患者の実態 および治療に関する検討

研究分担者 渡嘉敷 崇

琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学 助教

研究要旨：

1992年1月より2012年3月20日までに当科で診断治療をしたHAM患者は21例(男性9例, 女性12例)で, そのうち現在も通院中の症例は13例である. 13例の内訳は男性6例, 女性7例で発症時年齢は 47.2 ± 10.6 歳ある. 初診時における納の運動障害重症度は 4.7 ± 1.9 であった. 治療ではステロイドを使用した症例が多く, 13例中12例で経口プレドニゾロンが使用され, 5例はステロイドパルス療法を施行していた. 運動機能や感覚障害の改善など治療が有効と判断された症例は9例であった. しかしながら, 運動機能に関して納の運動障害重症度で1ランク以上の改善を得られた例はなかった. ステロイド治療およびインターフェロン療法, アリナミン療法の適応選択, 治療効果判定などに今後の課題があった.

A. 研究目的

1986年, 納らによりHAMの疾患概念が提唱され, 以降HAMの病態は明らかにされつつある. しかしながら根本的治療や治療方針に関しては未だ確立されていない.

南九州や沖縄県でHTLV-1感染者数が多い事が知られており, 現在の沖縄県におけるHAMの患者数を把握し, 県内各医療機関を縦断したネットワークを構築する事が今後の治療法の確立に向けて必要な時期にきていると考えられる.

また, 近年では関東や近畿地方など元来HTLV-1感染者数が比較的少ないと言われていた地域での新規発症のHAM患者が報告されるようになり, その数は増加傾向にあると思われる. HAMのみならずHTLV-1感染に関連する成人T細胞性白血病の新規

発症を抑制する意味からもHTLV-1感染の拡大を予防する必要性は高いものと考えられる. 今後の感染拡大予防の対策を検討する意味でも神経内科のみならず産婦人科医や血液内科医と連携し現在問題点を明らかにすることが喫緊の課題と考えられる.

まず, 本年度は当科で診断・治療を行ったHAM患者の実態をまとめ, これまでの治療法を検討する.

B. 研究方法

①実態調査：現在および過去の診療患者数と当科における過去5年間におけるHAM新規発症(診断)者数, 年齢, 性別, 合併症, 罹病期間, 経過, 重症度, 検査データ, 治療内容について調査する.

②当科におけるHAM治療法について

当科でこれまでに行った HAM に対する治療の内、主な以下の治療法について検討する。

- ア. ステロイド治療
- イ. アリナミン静注療法
- ウ. インターフェロン療法
- エ. 下肢痙縮に対するボツリヌス治療

C. 研究結果

カルテ検索が可能な 1992 年 1 月より 2012 年 3 月 20 日現在までに当科で診断、治療を行った症例は 21 例(男性 9 例, 女性 12 例)であった。そのうち現在も当科へ通院・入院などの治療継続中の症例は 13 例である。過去 5 年間 (2007 年 4 月 1 日から 2012 年 3 月 20 日) で新たに HAM と診断した症例は 6 例(内, 現在通院中は 5 例)であった。

以下, 現在当科通院中の 13 例について性別, 発症時年齢, 重症度, 治療内容および治療効果について述べる。

13 例の内訳は男性 6 例, 女性 7 例で発症時年齢は 47.2 ± 10.6 歳ある。初診時における納の運動障害重症度は 4.7 ± 1.9 であった。

<治療について>

13 例中 12 例で経口プレドニゾロンが使用され, 5 例はステロイドパルス療法を施行された。運動機能や感覚障害の改善など治療が有効と判断された症例は 9 例であった。しかしながら, 運動機能に関して納の運動障害重症度で 1 ランク以上の改善を得られた例はなかった。インターフェロン療法については 13 例中 2 例に治療歴があり, 1 例は現在も継続中である。当科受診 1 年以内の 2 症例についてはアリナミン静注療法を施行した。運動機能に関して納の運動障害重症度で grade 1 以上の改善は得られていないが, 自覚的に「足が軽く感じる」, 感覚障害の軽減などが得られた。

補助的な治療としてビタミン C, 塩酸チザニジン, 芍薬甘草湯, イブジラストなどを使用している。

また, 罹病期間 20 年で杖歩行可能であるが下肢痙縮により歩行バランス悪化を認めた症例に対しボツリヌス療法を実施した (1 例のみ)。股関節および膝関節の屈曲が歩行バランスの悪化に影響していると考え腸腰筋および大腿二頭筋短頭にボツリヌス 100 単位/回を計 3 回施注した。結果は痙縮の軽減を認め, 歩容の改善が得られた。

D. 考案

1994 年の旧厚生省研究班の調査では沖縄県で HAM 確診例は 80 例であった。

過去 5 年間で当科だけでも 6 例の新規発症患者がおり県全体の患者数は増加している可能性がある。当科での治療例についてはステロイドが主流で 13 例中 12 例に経口プレドニゾロンが使用され, 5 例はステロイドパルス療法を施行された。ステロイド治療による何らかの効果は 8 例に認めたが, 運動機能に関しては納の運動障害重症度で 1 ランク以上の改善は得られていない。納の運動障害重症度で 4 ないし 5 のランクの患者では改善点はそのランクを超えない事が多く, 治療効果判定には別の評価尺度が必要と思われる。

インターフェロン療法に関しては現在も継続中のものは 1 例であった。プロウイルス量が高く, 比較的運動障害度の低～中等度の症例に関しては適応と考えられる症例もいるが, 通院で長期にわたる治療になるため, 通院自体の負担や副作用, 高額な医療費負担などの問題があり, 適応と考えられる全ての症例への導入は困難な側面がある。

アリナミン静注療法は長崎大学中村らにより提唱されている治療法である。当科で

は2例に実施したが異常感覚の軽減や足の動きが軽く感じられるなどの効果が得られた。特記すべき副作用はなく安全に実施できる治療法として今後当科でも実施症例を重ねていきその効果および適応症例について検討していきたい。

HAM 患者の慢性期の運動機能障害として下肢痙縮の問題がある。これに対し、2010年10月に上下肢痙縮の治療適応が追加されたボツリヌス療法を1例に実施した。下肢痙縮では1回あたり合計300単位まで保険適応とされている。国内臨床試験では脳卒中後の痙縮患者が対象でHAM患者における下肢痙縮への治療指針は確立していない。今回の症例では股関節および膝関節の屈曲が歩行バランスの悪化に影響としていると考え腸腰筋および大腿二頭筋短頭にボツリヌス100単位/回を計3回施注した。結果は痙縮の軽減を認め、歩容の改善が得られた。診察所見や筋電図検査などで治療目的および対象筋を絞りリハビリテーションを行う事で比較的少ない量で治療効果が得られる可能性があった。保険適応ではあるが高額な治療であり比較的少量の使用量でも効果が得られれば対象となる症例の選択も増えるものと思われる。今後、適応症例を検討し実施していきたいと考えている。

E. 結論

本年度は当科のHAM患者の実態を調査し治療内容を検討した。

カルテ検索が可能な1992年1月より2012年3月20日現在までに当科で診断、治療を行った症例は21例(男性9例、女性12例)であった。そのうち現在も当科へ通院・入院などの治療継続中の症例は13例で、過去5年間(2007年4月1日から2012年3月20日)で新たにHAMと診断した症例は6例(内、現在通院中は5例)であった。

現在通院中の13例について経口ステロイドおよびパルス療法はほぼ全例で実施されていた。効果については運動機能に関して納の運動障害重症度でgrade1以上の改善を得られた例はなかったが、自覚的な運動障害や感覚障害などに対する効果はあり、治療効果判定の評価スケールが必要と考えられた。

インターフェロン療法については長期にわたる治療となるため対員や費用など患者負担の点を考え、より積極的な適応となる症例を決定していく必要がある。

アリナミン静注療法は副作用の懸念が少なくと考えられ今後症例の蓄積により効果についての検討を重ねたい。

痙縮に対する治療としてボツリヌス療法を実施した。現在のところ1例のみであり今後適応症例およびボツリヌス施注の対象となる筋の選択および治療効果の評価法について検討を進める。

上記以外の今後の課題として、HTLV-1感染の拡大を予防する必要性は高いものと考えられ、今後の感染拡大予防の対策を検討する意味でも神経内科のみならず産婦人科医や血液内科医と連携し沖縄県内の実態について調査を進める必要があると考えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

国際会議

なし

国内会議

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

表. 当科におけるHAM患者の内訳

性別	男性 6例 女性 7例
発症時年齢	47.2 ± 10.6 歳
初診時運動障害度*	4.7 ± 1.9
治療内容	経口ステロイド 12例 ステロイドパルス療法 5例 インターフェロン療法 2例 アリナミン静注療法 2例 その他：ボツリヌス療法, ビタミンC, 塩酸チザニジン, 芍薬甘草湯, イブジラストなど

初診時運動障害度* : 納の運動障害重症度で評価した.