



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 万人とまだまだ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

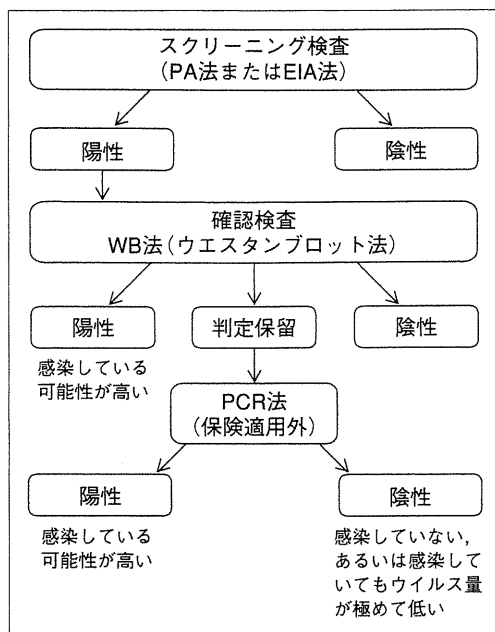


図1 HTLV-1感染の検査の進め方

法は確立されていない¹⁴⁾。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

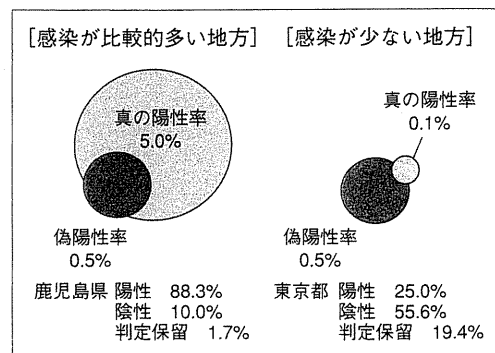


図2 一次検査には偽陽性が一定の比率で出現する

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キャリアーでない人にキャリアー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²¹⁾、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

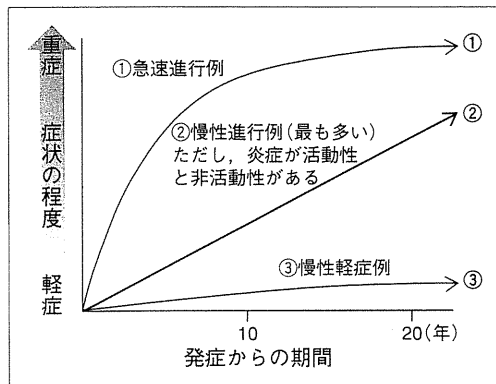


図3 HAMの臨床経過の特徴

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場合が多いが(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場合が多い傾向にある。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。

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

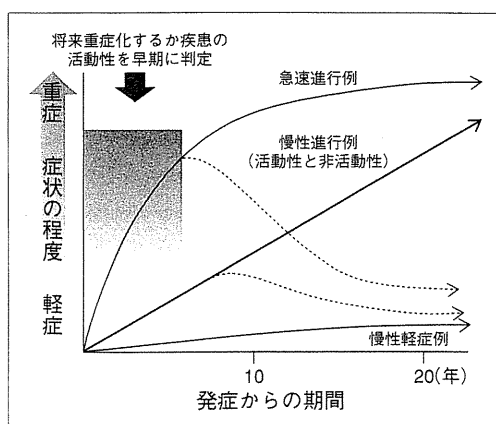


図4 HAMの治療の考え方(案)

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りて治験を実施し、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 HAM (HTLV-1 associated myelopathy)

HAMのリハビリテーション*

● 武澤信夫**、*** / 奥田求己**** / 中川正法***

Key Words : HAM (HTLV-1 associated myelopathy), rehabilitation, spastic paraparesis, truncal function, FIM (functional independence measure)

はじめに

HTLV-1関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy : 以下, HAM) は, 1986年にOsameら¹⁾により提唱されたレトロウイルスの一つであるHTLV-1(ヒトTリンパ球好性ウイルス)の感染による慢性進行性神経疾患で, 痙性対麻痺と排尿障害を主症状とする。HAM患者は, その病原ウイルスであるHTLV-1の分布に一致した日本, カリブ海から中南米などに存在している²⁾。そして, 熱帯性痙性麻痺(tropical spastic paraparesis : 以下, TSP)との関連からHAM/TSPとして疾患概念が確立した。近年, HTLV-1の感染者は増加傾向にあるといわれ, 2008年に厚生労働省の特定疾患にも指定され, 研究および治療体制の整備が行われている。

臨床症状は緩徐進行性の痙性対麻痺と神経因性膀胱が特徴的で, 体幹下部, 骨盤周囲筋の筋萎縮などが徐々に進行し下肢の挙上困難から伝い歩き, 杖歩行となり車椅子移動に至る。神経因性膀胱は残尿を伴う排尿障害となり, 頻尿,

尿漏れのため自己導尿が必要となる。感覚障害は深部感覚障害がみられるが軽度であることが多く, 異常感覚や疼痛を伴うことが多い。

神経病理学的には中部胸髄から下部胸髄の左右対称性の側索, 前側索, 後索腹側部にもっとも高度に病変を認めるのが特徴で, さわめて類似した病変の分布を示している。その病変の中核は, 血管周囲に強い単核細胞の浸潤による慢性の炎症性変化である³⁾。

われわれは, 2005年頃からHAM患者のリハビリテーション(以下, リハ)訓練を実施してきたが, 文献的にはリハに関する学会報告が散見されるが, 一定のリハ評価法, リハゴール設定, リハの介入方法について明らかでなかった⁴⁾。HAM患者の痙性対麻痺は体幹・骨盤周囲筋の筋力低下が特徴的であり, 神経病理学的な特徴である胸髄中下部の外側皮質脊髄路を中心とした病変による症状とも一致していた。そのためわれわれは, リハ評価法として機能障害に関してDaniels and Worthinghamの徒手筋力検査法(以下, MMT), modified Aschworth Scale(以下, MAS), 関節可動域検査を用いた。能力低下に関しては, 従来HAM患者では「納の運動機能障害重症度」(Osame's Motor Disability Score : 以下, OMDs)が用いられていたが, 一般的に使用され

* Rehabilitation for patients with HAM (HTLV-1 associated myelopathy).

** Nobuo TAKEZAWA, M.D.: 京都府リハビリテーション支援センター〔☎602-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路の榎井町465〕; Kyoto Prefectural Support Center of Rehabilitation, Kyoto 602-8566, Japan.

*** Masanori NAKAGAWA, M.D., Ph.D.: 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学; Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medical Science, Kyoto, Japan.

**** Motoki OKUDA, RPT: 京都府立医科大学附属病院リハビリテーション部; Rehabilitation Unite, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan.

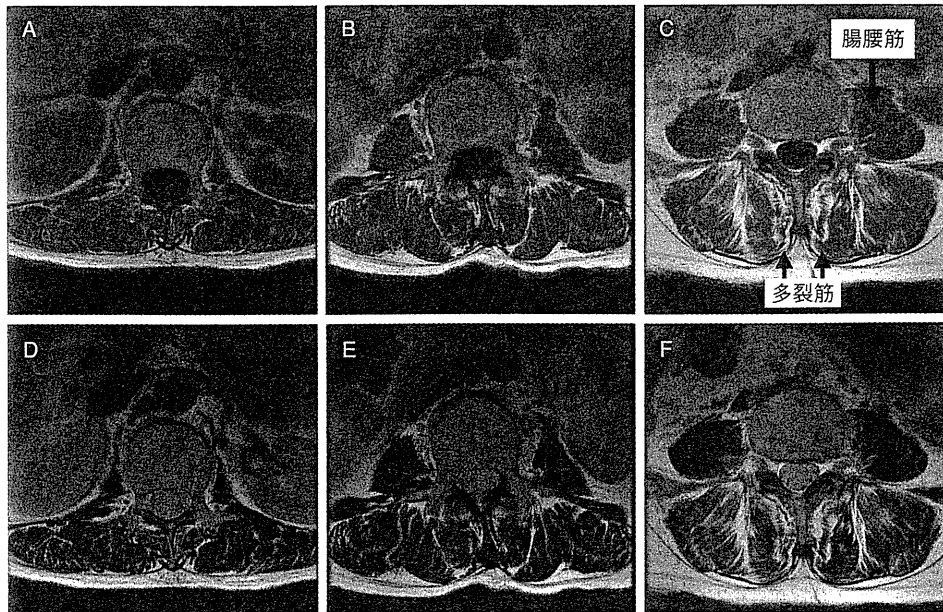


図1 腰椎MRI(上段：T1強調画像でA, B, C, 下段：T2強調画像でD, E, Fと下方へ撮像)
2006年3月20日に撮影され、多裂筋、腸腰筋などの変性を認めた。

ている日常生活動作(ADL)評価法であるBarthel Index, Functional Independence Measure(FIM)を併用した。歩行能力に関しては、10m歩行時間と歩数から歩行速度、歩幅、ケイデンスを求めリハ効果を検討した⁵⁾⁶⁾。

自験例の紹介

患者：62歳、女性。

主訴：腰がふらつき歩けない。

家族歴：HTLV-1保菌者。

既往歴：40歳から膝関節症。

現病歴：2005年4月からぶどう膜炎と診断され、8月から排便、排尿障害がみられ、10月頃から自転車がかげなくなり、ピリピリした異常感覚がみられた。2006年1月に某病院に入院し、血液検査でHTLV-1抗体256倍以上と高値で、髄液検査でもHTLV-1抗体32倍、プロウイルス高値でHAMと診断された。ステロイドパルス療法を受け、右下肢の筋力低下や背部痛が軽減し外来でステロイドの漸減をしていた。

2006年10月にぶどう膜炎が再発し再入院し、2007年3月には胸部帯状疱疹となり入院した。その後、歩行障害のため室内は伝い歩き、外出時は杖歩行となり、2009年4月2日に当院を紹

介され入院した。

現症：視力は両側ぶどう膜炎のため右眼が軽度低下し、その他の脳神経領域は正常であった。運動系では、上肢のMMTは正常で、体幹は伸展3、屈曲3、回旋3であった。下肢は股関節屈曲右側3/左側3(以下、3/3)で、股関節伸展3/3、股関節外転3/3、股関節内転4/4、膝関節屈曲4/4、膝関節伸展5/5、足関節背屈5/5、足関節底屈5/5であった。握力は右24kg、左24kgであった。筋緊張は両上肢正常で、両下肢で亢進しMAS1でクローヌスは認めなかった。深部腱反射は上肢の二頭筋反射2+/2+、三頭筋反射2+/2+で、下肢の膝蓋腱反射3+/3+、アキレス腱反射+/+で、腹壁反射はいずれも陰性であった。Wartenberg反射は両側陰性で、Babinski反射は両側陽性であった。協調運動は、指鼻指テスト、膝踵テストで両側とも拙劣で、感覚系では温痛覚が正常で、振動覚が軽度低下していたがRomberg徴候は陰性であった。自律神経系ではSchellongテストが陰性で、残尿30~50mlで頻尿、尿失禁などの排尿障害を認め便秘であった。ADLはOMDSの4であった。

図1は2006年3月20日に撮影されたMRIであるが、多裂筋などの変性と軽度の萎縮を認めた。

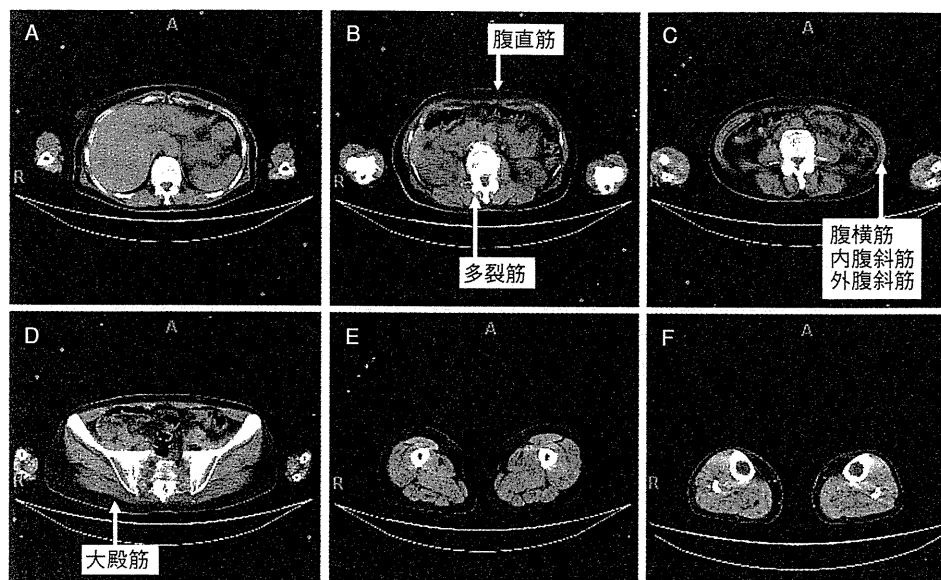


図2 筋CT scan(上段:A, B, C 下部体幹, 下段:D 骨盤部, E 大腿, F 下腿の撮像) 2009年4月8日に撮影され, 腹直筋, 傍脊柱筋, 腸腰筋, 大殿筋などの萎縮を認めた.

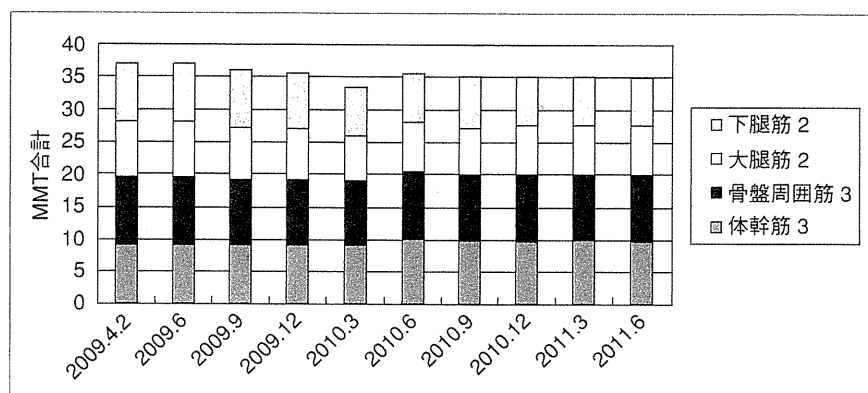


図3 MMTによる筋力の経時的変化 体幹筋で改善し, 下腿筋で低下傾向を認めるが比較的維持されていた.

図2は2009年4月8日に撮影された筋CT scanで, 腹直筋, 傍脊柱筋, 腸腰筋, 大殿筋などの軽度の筋萎縮を認めた.

経過: 4月6日から体幹や骨盤周囲筋の筋力増強訓練や腰椎コルセットと膝装具を使用した歩行訓練などで歩行の改善がみられ, deconditioningなどの廃用症候群の改善によると思われる.

4月23日に臥位での体幹訓練中に腰痛がみられ安静としたが, 5月12日の胸腰椎単純撮影の再検で第12胸椎圧迫骨折を認めた. その後, 徐々にリハを再開し5月23日に退院となり, 月1回の

外来リハの継続となった.

外来リハ時のMMTを用いて体幹筋3筋(屈曲筋, 伸展筋, 回旋筋), 骨盤周囲筋3筋(屈曲筋, 伸展筋, 外転筋), 大腿筋2筋(ハムストリングス, 大腿四頭筋), 下腿2筋(前腓骨筋, 腓腹筋)の左右平均を合計したものを図示(図3)した. 経時的にはリハ訓練の中心となっていた体幹筋, 骨盤周囲筋は維持改善し, 下腿筋で低下していた.

表1は機能評価, ADL評価, 歩行分析を経時的に表示したもので, ADL評価では, OMDSや

表1 機能評価, ADL評価, 歩行分析の経時的変化

| | 2009.4 | 2009.6 | 2009.12 | 2010.6 | 2010.12 | 2011.6 |
|---------------|--------|--------|---------|--------|---------|--------|
| MMT | 37.0 | 37.0 | 35.5 | 35.5 | 35.0 | 35.0 |
| MAS | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| OMDS | 4 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Barthel Index | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 | 90 |
| FIM | | 122 | | 121 | | |
| 歩行速度(m/s) | | 0.60 | 0.69 | 0.67 | 0.62 | 0.62 |
| 歩幅(m) | | 0.40 | 0.43 | 0.43 | 0.43 | 0.40 |
| ケイデンス(step/s) | | 89.8 | 95.1 | 92.9 | 89.9 | 93.2 |

MMT: 体幹3筋, 股関節周囲3筋, 大腿2筋, 下腿筋2筋の左右平均合計.
MAS: 主として下肢で評価, 歩行速度・歩幅・ケイデンス: 10m歩行での時間,
歩数より算定.

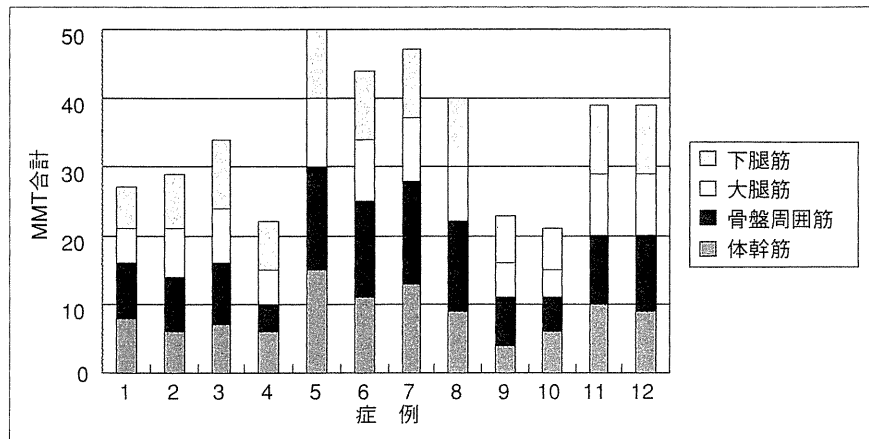


図4 リハビリテーション開始時の徒手筋力テストの筋群ごとの合計

各症例の左右平均のMMTを体幹筋, 骨盤周囲筋, 大腿筋, 下腿筋の筋群ごとに表示した.
症例4と症例10は車椅子を使用し, 症例9は杖と膝装具を使用していた. いずれも体幹筋
が低下していた. (文献⁹⁾より改変引用)

Barthel Indexでは変化がなかった. FIMでは2009年6月に排便管理, 浴槽・シャワー, 歩行・車椅子, 階段で修正自立で6点であったが, 2010年6月にはトイレも修正自立で6点となった. 歩行分析では, 歩行速度は変動し, 歩幅よりケイデンスの関与が大きいように思われた. 2年間の経過では, 運動機能, ADL, 歩行能力の維持に外来リハの介入による一定の効果があるように思われた.

HAMリハビリテーションの有効性の検討

これまでに報告したように, WHOの「HAM/TSP診断指針」に基づきHAMと診断された対象者は12名で, 男性2例, 女性10例であった⁵⁾. その

平均年齢は53.2歳(21~64歳), 平均罹病期間20.5年(3~43年), 平均リハ日数41日(26~68日)であった. 短期集中リハ・プログラムは, ①deconditioning, 廃用症候群の改善, ②伸張訓練などによる痙縮のコントロール, ③下部体幹および骨盤・股関節周囲筋への筋力増強訓練, ④腰椎ベルト, 仙腸装具による下部体幹の支持機能の強化, ⑤起居動作訓練・歩行訓練, ⑥短下肢装具, ロフストランド杖, 歩行器の使用など, ⑦自主トレーニングの指導であった.

対象者は, このリハ・プログラムを週5日間, 理学療法および作業療法をそれぞれ40分間実施された. リハ評価は先に述べたように実施し, リハ開始時(リハ前)とリハ終了時(リハ後)に比較検討し, 統計学的にはエクセル統計2008を用

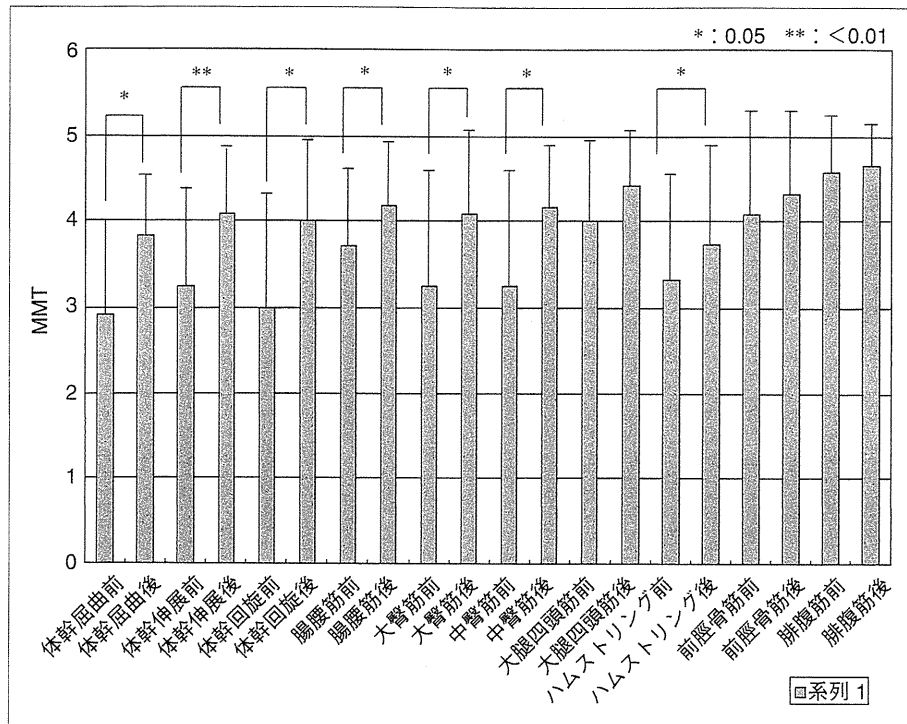


図5 リハビリテーション前後の徒手筋力テストの比較
 リハ前後で、体幹屈曲、体幹伸展、体幹回旋、腸腰筋、大臀筋、中臀筋、ハムストリングで有意な筋力増強を認めた。(文献⁹⁾より改変引用)

いてWilcoxonの符合順位和検定を行い、 $p < 0.05$ 以下を有意水準とした。

体幹筋の3筋、股関節周囲筋の3筋、大腿筋の2筋と下腿筋の2筋のMMTの結果を筋群ごとに図示(図4)すると、各症例の筋力の差が明らかであった。図5はリハ実施前後の各筋のMMTの平均値の変化を比較したものであるが、体幹筋の体幹屈曲、体幹伸展、体幹回旋では有意に筋力増強を認め、同様に股関節周囲筋の腸腰筋、大臀筋、中臀筋でも有意に筋力増強を認めた。また、大腿・下腿筋ではハムストリングのみに有意な筋力増強を認めた。図6にはリハ開始時とリハ終了時で比較した痙縮(MAS)、総合運動機能評価OMDS、FIM運動項目、Barthel Index(BI)を示し有意な改善がみられた。

そして、奥田ら⁶⁾が報告したようにFIM運動項目の下位項目の検討はHAMリハの評価においても有用であった。表2は下位項目についてリハ前後での変化を表示したもので、トイレ動作、階段昇降で有意に改善し、歩行・車椅子で改善

傾向を認めた。

また、Frazoiら⁷⁾⁸⁾も、HAM患者の72例のFIMを用いた検討から疼痛、筋力強化、神経因性膀胱の改善をリハ目的とし、膀胱管理、移乗、歩行、階段昇降の訓練を優先すべきではないかと提案している。

われわれが検索した範囲では、治療法についてNakagawaら⁹⁾が200例のHAM患者のステロイド療法による運動機能障害の改善を報告し、Izumoら¹⁰⁾はインターフェロンの効果を報告しているが、リハについては散見される程度であった。われわれはリハ効果について、機能障害についてはMMT、MASで改善し、HAMの総合的運動機能評価法であるOMDSの改善を有意に認めただけでなく、一般にリハで用いられているBarthel Index、FIMの運動項目でも有意な改善を認めた。とくにFIM運動項目の下位項目の移乗・歩行動作に関する検討は有用である。これらの症例では、入院リハ開始後7~10日でdeconditioningなどの廃用症候群の改善を認め、その後、徐々に筋力

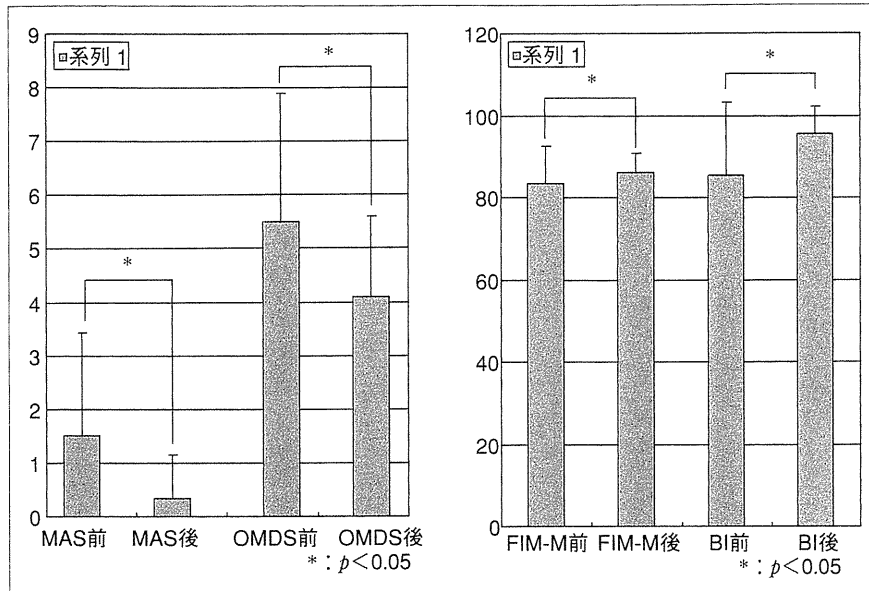


図6 リハビリテーション前後でのMAS, OMDS, FIM-M, BIの比較
 MAS : Modified Ashworth Scale, OMDS : Osame's Motor Disability Score, FIM-M : Functional Independence Measure-Motor Score, BI : Barthel Index. (文献⁹⁾より改変引用)

表2 FIM運動項目と下位項目のリハ前後での変化

| N=15 | リハ前 | リハ後 | Wilcoxonの符号順位和検定: p値 |
|---------------|------------|------------|----------------------|
| ・清拭 | 6.73±1.03 | 6.87±0.52 | 0.3173 |
| ・更衣下半身 | 6.67±0.90 | 7.00±0.00 | 0.1797 |
| ・トイレ動作 | 6.33±0.82 | 6.73±0.46 | 0.0431** |
| ・排尿管理 | 6.53±0.52 | 6.53±0.52 | |
| ・排便管理 | 6.73±0.46 | 6.73±0.46 | |
| ・ベッド・椅子・車椅子移乗 | 6.67±0.62 | 6.80±0.41 | 0.1797 |
| ・トイレ移乗 | 6.67±0.62 | 6.80±0.41 | 0.1797 |
| ・浴槽・シャワー移乗 | 6.13±1.30 | 6.33±1.05 | 0.1088 |
| ・歩行・車椅子 | 5.73±1.44 | 6.07±1.03 | 0.0679* |
| ・階段 | 3.73±2.34 | 4.27±2.55 | 0.0431** |
| ・運動項目合計 | 83.20±7.17 | 85.33±5.35 | 0.0051*** |

FIM運動項目の食事, 整容, 更衣上半身および認知項目はいずれも完全自立のため省略。*: $p < 0.1$, **: $p < 0.05$, ***: $p < 0.01$. (文献⁹⁾より作成)

増強訓練による効果がみられ, HAM患者の運動機能およびADLの改善には短期集中リハが有用と思われた。また, Matsuzakiら¹¹⁾によれば, 64例の10年間の経過観察で56%が悪化し, 41%が不変で, 3%に改善を認めており, 積極的なリハの介入により長期経過例でもADL自立の可能性が考えられた。

HAMリハビリテーションの考え方

1. リハ評価法について

リハ効果の判定には病態に応じた適切な評価法が必要である。HAMの機能評価には, 胸部脊髓損傷に準じていることからAmerican Spinal Injury Association (以下, ASIA)の分類が有用と思われるが, ほとんどがASIA機能障害スケールのCかDに相当していた¹²⁾。これまでの症例報告でも用いられているが, HAM患者では胸髄中下部の病変に一致した体幹・骨盤周囲筋・下肢の筋力低下がみられたことより, それらの詳細な筋力測定が有用と思われた¹³⁾¹⁴⁾。臨床的には, 先

に述べたように体幹3筋(屈筋, 伸筋, 回旋筋), 骨盤周囲筋3筋(股関節屈筋, 伸筋, 外転筋), 大腿2筋(ハムストリングス, 大腿四頭筋), 下腿2筋(前頸骨筋, 腓腹筋)のMMTによりリハ効果の評価が可能であった。また, Frazoiら⁸⁾も軽度と重度の二つの群に分類し, 評価時の年齢, 下肢筋力, 腰痛に有意差を認め, 股関節周囲筋は初期には残存し, 足関節底屈筋と膝関節伸展筋は長期の症例でも残存していることを報告している。そして, 症例報告で紹介したように, 左右のMMTの平均合計を評価尺度として用いることにより経時的評価も可能であった。また, これまでの電気生理学的検査では, 中枢伝導時間の延長や体制感覚誘発電位の異常は認めるが, 神経原性変化は軽度とされているが筋MRIの報告や自験例でも筋萎縮を認め, 今後も検討が必要である¹⁵⁾¹⁶⁾。

HAM患者では痙性対麻痺の病態を呈するため, 痙縮の評価も重要でMASで可能であった。能力評価に関してはOMDS, Barthel Index, FIMで検討したが, OMDSにFIMを併用することにより詳細なADL評価が可能であった。ADLの自立例では, 歩行分析を併用することによりリハ効果を判定することができた。

2. リハビリテーション訓練

HAM患者のリハの課題としては, 筋力低下, バランス障害(体幹機能障害, 深部感覚障害), 歩行障害, 痙縮, 排尿障害, 装具療法, 疼痛管理などが上げられる。図4に示したようにMMT 2以下の筋力低下を示した症例は, 体幹筋で12例中6例, 股関節周囲筋では12例中5例で体幹筋・股関節周囲筋の筋力低下傾向を認めた。佐藤ら¹⁷⁾¹⁸⁾によれば, 体幹伸筋群はTh₆~₁₁の支配で, 体幹屈筋群はTh₇~₁₁の支配を受けているので, HAM患者では腹部脊柱起立筋や腹直筋, 腹斜筋, 腹横筋が障害されやすい。ADLや歩行能力の改善のためには立位姿勢の安定性が重要で, 姿勢保持に参与する主な抗重力筋は頸部筋, 脊柱起立筋, 大腿二頭筋, ヒラメ筋で, いずれも身体を背側より支持している。そして, 図2-B, Cに示したように腹筋群は前方に腹直筋があり, 腹腔側より腹横筋, 内腹斜筋, 外腹斜筋の3層構造をして腹腔内圧を高め, 筋コルセットとして

体幹支持に参与している。近年, 体幹の動的安定性は, 表在に位置している多分節に参与するグローバル筋群(腹直筋・腹斜筋群・脊柱伸筋群)と深部に位置して一つの分節に参与するローカル筋群(脊椎周囲筋群・多裂筋・腹横筋)が目され, グローバル筋群による筋コルセット作用だけでなく, 深部ローカル筋による筋-筋膜コルセット作用の重要性が指摘されている¹⁹⁾²⁰⁾。HAM患者では, 初期からいずれも障害されやすく筋コルセット機能が障害され, 体幹の不安定性へのアプローチが必要である。

初期(OMDS障害度: 0~3): 体幹・骨盤周囲・下肢の関節可動域訓練, 筋力増強訓練, 起立着席訓練, 歩行訓練などを自主トレーニングとして指導することが必要である。歩行訓練としては, エルゴメーターでのペダリング訓練やトレッドミル訓練も, 体幹・骨盤周囲筋への入力もあり有用と思われる。また, 乗馬訓練マシンの使用も体幹, 股関節周囲筋には効果的であるという報告があり, 適切な指導が必要と思われる¹³⁾。とくに初期から排尿障害を伴うことが多いので, 腹筋や骨盤底筋の筋力増強訓練により腹腔内圧を調節できれば排尿障害の改善にも有用である。

中期(OMDS障害度: 4~7): リハ経験のない症例においては廃用症候群によるdeconditioningや筋力低下をきたしていることが多く, 神経筋協調訓練, 下肢の伸張訓練, 歩行訓練で1~2週間で急速に改善し, その後, 筋力増強に伴い徐々に歩行能力, ADLが向上することが多く, 自験例で示したように外来でのリハの継続が重要である¹³⁾。個々の症例により筋力低下の部位・程度や痙縮の程度にも差がみられたが, 体幹, 骨盤周囲筋, 下肢の筋力増強訓練, 伸張訓練などによる痙縮のコントロールが重要と考えられる。また, さまざまな歩行装具や杖などの使用やロボット歩行訓練も有用と思われる²¹⁾。

後期(OMDS障害度: 8~10): 寝たきりに近い症例では, 骨盤周囲筋・下肢の筋緊張の亢進により関節可動域が制限され筋力を出せない患者も多く, 筋緊張へのアプローチが重要である。とくに適切なリハ経験のない症例では改善の可能性が高く, 回復期リハ病棟などでの短期集中リハを試みる必要がある¹⁴⁾。上肢機能は正常であ

り、車椅子や電動車椅子などの使用によりADLを拡大することができる。

3. 痙縮のコントロール

HAM患者の痙縮の程度は症例により伸張訓練だけでコントロールできないことも多い。塩酸チザニジンやバクロフェンなどの筋弛緩薬の内服も有効であるが、体幹・骨盤周囲筋の筋力低下の強い症例においては歩行能力やADLを低下させることがあるので、低容量より慎重に増量した方がよい。痙性麻痺の治療に用いられている温熱療法、治療的電気刺激療法(therapeutic electrical stimulation : TES)も有効である。また、最近では脊髄電気刺激療法(spinal cord stimulation : SCS)、ボットクス療法、ITBなども試みられている²²⁾²³⁾。

4. 装具療法

体幹筋の筋力低下により腰痛を訴えたり、腹筋の筋力低下を伴う症例では、腰椎コルセットの併用により歩行能力の改善がみられることがある。仙腸装具や腰椎コルセット、腰椎ベルトによる腹腔内圧の改善により、立位や歩行姿勢が安定するものと思われる²⁴⁾。しかし、弛緩性膀胱による尿失禁を伴う症例では腹筋の筋力増強では尿失禁は改善するが、装具による腹圧上昇により尿失禁が悪化することがある。また、大腿四頭筋の筋力低下例や反張膝、膝関節痛を呈する症例では支柱付き膝装具が有効である。腸腰筋の筋力低下や下垂足の症例では短下肢装具が有効であり、T字杖、ロフトランド杖なども用いられる。対麻痺者用の歩行装具や車椅子、電動車椅子の使用によりADLの拡大を図るべきである²⁵⁾。

5. 排尿障害、疼痛へのアプローチ

初期から高頻度に神経因性膀胱がみられ、蓄尿障害と排出障害、排尿筋括約筋協調不全が合併するといわれている。HAM患者では、上肢機能が侵されないため通常の脊髄損傷に準じて残尿を定期的に測定しながら必要に応じて間欠的自己導尿を指導する²⁶⁾。膀胱カテーテルの留置は、尿路感染や膀胱結石などの原因になるためできるだけ避けるべきである。腰痛や下肢痛などの慢性疼痛についても高率にみられている²⁷⁾。患者のQOLを低下させたり、リハ訓練の阻害因子と

なることもあり、鎮痛薬や漢方薬などの薬物療法などの併用が求められる。腰痛や膝関節痛では、自験例のように長期のステロイド内服症例では腰椎圧迫骨折や関節炎の合併も念頭に置く必要がある。

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) Gessain A, Barim F, Vernant JC, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-1 in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985 ; 2 : 407-9.
- 3) Izumo S, Umehara F, Osame M. HTLV-1-associated myelopathy. *Neuropathology* 2000 ; 20 : 65-8.
- 4) 森 修, 山鹿真紀夫, 高木克公, 片岡泰文. HTLV-1-associated myelopathy (HAM)のリハビリテーションの経験[会]. *リハ医学* 1989 ; 26 : 350.
- 5) 武澤信夫, 工藤有里子, 中川正法. HTLV-1 associated myelopathy (HAM)患者に対するリハビリテーションの有効性. *Jpn J Rehabil Med* 2010 ; 47 : 239-44.
- 6) 奥田求己, 栗山長門, 瀬尾和弥, ほか. HTLV-1 associated myelopathy (HAM)患者に対する短期集中リハビリテーションのADL効果. *理学療法学* 2010 ; 25 : 573-8.
- 7) Frazoi AC, Araujo AQC. Disability profile of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis using the Functional Independence Measure (FIM™). *Spinal Cord* 2005 ; 43 : 236-40.
- 8) Frazoi AC, Araujo AQC. Disability and determinants of gait performance in tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *Spinal Cord* 2007 ; 47 : 64-8.
- 9) 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.
- 10) 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.

- 11) 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 Neurovirology* 2001 ; 7 : 228-34.
- 12) 郡司康子, 田中宏太佳. 脊髄損傷Update—評価法の最近の話題. *臨床リハ* 2004 ; 13 : 206-11.
- 13) 谷本正智, 水野雅康, 田村将良, ほか. HTLV-1 associated myelopathy (HAM)患者に対する外来リハビリテーションアプローチ. *理学療法学* 2009 ; 24 : 451-7.
- 14) 二宮宏二, 堀ノ内啓介, 川平和美. 症例報告—HAM. *臨床リハ* 2006 ; 15 : 947-51.
- 15) Arimura K, Arimura Y, Moritoyo H, et al. How helpful is thoracic paraspinal EMG in HAM/TSP ?. *Muscle Nerve* 1995 ; 18 : 248-50.
- 16) Hamano T, Fujiyama J, Kawamura Y, et al. Muscle MRI findings of HTLV-1-associated myelopathy. *Neurol Sci* 2002 ; 199 : 45-8.
- 17) 佐藤達夫, 坂本裕和. 背部の解剖—固有背筋の内側群. *臨床リハ* 1997 ; 6 : 320-3.
- 18) 佐藤達夫, 坂本裕和. 胸腹壁の解剖—側腹筋. *臨床リハ* 2002 ; 11 : 180-3.
- 19) 齊藤昭彦. 体幹機能障害の分析及び治療—腰椎の分節性安定—. *理学療法学* 2007 ; 22 : 1-6.
- 20) 堀切悟史, 佐々木 誠. 多裂筋の筋トレーニングが坐位に及ぼす影響. *理学療法学* 2008 ; 23 : 477-80.
- 21) 和田 太, 蜂須賀研二. 歩行訓練ロボット. *総合リハ* 2009 ; 37 : 813-9.
- 22) 平田好文, 鶴川俊洋, 堀尾慎彌, ほか. HTLV-1 associated myelopathy (HAM)に対する脊髄電気刺激療法—とくに下肢痙性麻痺に対する機能回復に関して—. *総合リハ* 2001 ; 29 : 659-63.
- 23) 根本明宜, 水落和也. 痙縮に対する新しい治療—髄空内バクロフェン投与療法. *臨床リハ* 2008 ; 17 : 1049-56.
- 24) 松田雅弘, 高梨 晃, 塩田琴美, ほか. 立位・座位姿勢時における腰椎ベルト装着の有無による健康者の腹部筋厚の変化. *理学療法学* 2010 ; 25 : 265-9.
- 25) 鈴木 享, 才藤栄一, 清水康裕, ほか. 対麻痺者の歩行装具. *臨床リハ* 2010 ; 19 : 104-8.
- 26) 今村 章. Human T-lymphotropic virus type 1 associated myelopathy (HAM)による神経因性膀胱の検討. *日泌尿会誌* 1994 ; 85 : 1106-15.
- 27) Netto EC, Brites C. Characteristics of chronic pain and its impact on quality of life of patients with HTLV-1-associated myelopathy /tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Clin J Pain* 2011 ; 27 : 131-5.

* * *

特集 HAM (HTLV-1 associated myelopathy)

HAMの治療法の概略と進歩*

● 中村龍文** / 福田 卓*** / 西浦義博****

Key Words : HAM, HTLV-1, immunomodulatory therapy, new therapeutic strategy

はじめに

Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) associated myelopathy (HAM)¹⁾が発見されて25年が経過した。この発見は成人T細胞白血病の起因ウイルスであるヒトレトロウイルスHTLV-1が脊髄症という、まったくentityが異なる疾患をも惹起するという事実を明らかにしたのみならず、それまでに原因不明とされていた痙性対麻痺の一部に治療可能な一群があるということで、一躍注目を浴びるようになった。そしてその後、多くの施設においてHAMに対する治療法開発の試みがなされてきた。しかし、慢性に長期に経過する本疾患であるがゆえに、残念ながら治療法はいまだ確立はされていない。HAMはHTLV-1キャリアーのごく一部にしか発症しないものの、一度発症すればそのほとんどにおいて、緩徐に進行する痙性対麻痺による歩行障害と排尿障害によって日常生活動作(ADL)および生活クオリティ(QOL)は著しく阻害される。したがって、まずはHAM発症の早期からでも長期間安全に施行できる有効な治療法の開発が切望されて

いる。

HAMの病理学的所見は慢性脊髄炎である。その発症機序については現時点では完全には解明されていないものの、以下のように考えられている。生体内ではHTLV-1はCD4陽性T細胞にトロピズムをもっているが、このHTLV-1感染CD4陽性T細胞によって惹起された免疫系の活性化が本疾患発症の根幹にある。末梢血でのHTLV-1プロウイルス量の増加、すなわち、HTLV-1感染CD4陽性T細胞の増加がHAM発症のもっとも重要な危険因子とされているが²⁾、活性化されたこの細胞群がたえず脊髄に浸潤することが、本疾患病態形成で重要な役割を果たしている³⁾(図1)。その後、浸潤したHTLV-1感染CD4陽性T細胞とそれに対するHTLV-1特異的細胞傷害性T細胞とのさらさらと続く相互作用の間、これらの細胞から炎症性サイトカインなどの液性因子が放出され、その結果、バイスタンダー的に周囲の脊髄組織が破壊され、慢性脊髄炎が惹起されるという考え方である⁴⁾(図1)。

このようにHAMは慢性に経過する炎症性疾患であるので、その治療法としては「炎症を抑える」ことを目的として主に免疫修飾療法がとられてきた。一方、HAMをHTLV-1感染症として捉え、HTLV-1を標的とした治療法の開発の試みがいく

* The outline and progress in the therapeutics for HAM.

** Tatsufumi NAKAMURA, M.D. & ***Taku FUKUDA, M.D.: 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座先進感染制御学分野, ***展開医療科学講座第一内科[〒852-8523 長崎県長崎市坂本1-12-4]; The Department of Molecular Microbiology and Immunology, and ***The First Department of Internal Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki 852-8523, Japan.

**** Yoshihiro NISHIURA, M.D.: 健康保険諫早総合病院神経内科; Neurology, Isahaya Health Insurance General Hospital, Isahaya, Nagasaki, Japan.

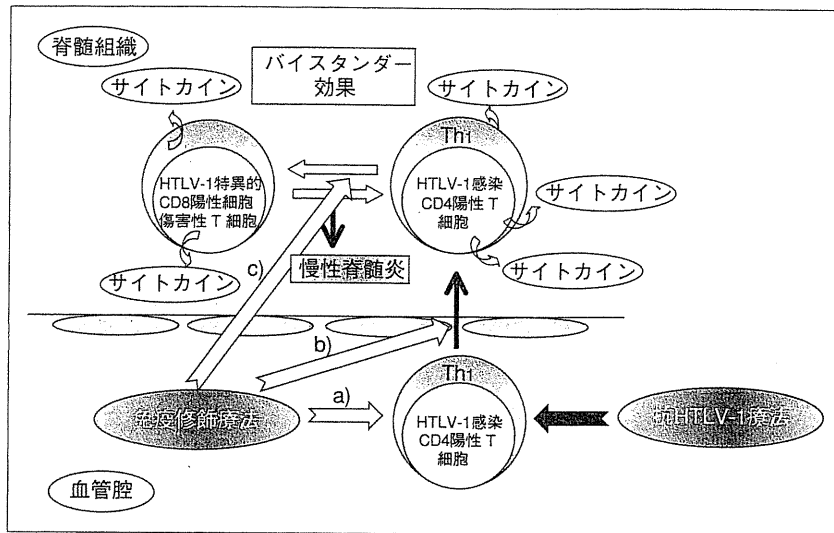


図1 HAMの発症機序と治療戦略

末梢血において組織浸潤能に富み、Th₁機能をもった活性化HTLV-1感染CD4陽性T細胞が増加し、この細胞群がたえず脊髄内に浸潤することがHAM発症のトリガーとなる。脊髄内では、この細胞群とそれを攻撃するHTLV-1特異的CD8陽性T細胞とのただらと続く相互作用の間、これらの細胞から炎症性サイトカインなどの液性因子が放出され、その結果、バイスタンダー効果によって周囲の脊髄組織が破壊され、慢性脊髄炎が惹起される。治療戦略としては二つの方向性が成り立つ。免疫修飾療法(白矢印で示す)。抗HTLV-1療法(黒矢印で示す)(表2参照)。

つか報告されてきている。本稿では、これらの治療法について最近の知見を交えて概説したい。

現在における主な治療法

図1に免疫修飾療法において考えられる主な標的を示す。すなわち、a)末梢血における免疫学的活性化、とくに活性化HTLV-1感染細胞の抑制、b)活性化HTLV-1感染細胞の脊髄内への浸潤の抑制、c)バイスタンダー効果によって惹起される脊髄内での慢性炎症の抑制である⁹⁾。これらの標的それぞれに特異的に対応する治療法として存在しているわけではないが、表1にこれまでに報告されている種々の免疫修飾療法を示す。ただし、これらほとんどが短期的な治療成績の報告であり、長期的な効果について詳細に解析した報告はない。この中から現在、医療の現場で比較的良好に使用されているであろう治療法をいくつか選んで解説したい。もちろん、HAMにおける治療では、これらの薬剤に加えて対症療法としての抗痙縮薬が病態に応じて投与されたり、排尿機能改善薬などが投与される。また、

表1 これまでに報告されたHAMに対する免疫修飾療法

- 1) 副腎皮質ステロイドホルモン療法
 - ・経口プレドニゾロン療法
 - ・ステロイドパルス療法
- 2) インターフェロン- α 、 $-\beta$ 療法
- 3) 血液浄化療法
 - ・血漿交換療法
 - ・リンパ球除去療法
- 4) ペントオキシフィリン療法
- 5) ヘパリン療法
- 6) 大量ガンマグロブリン療法
- 7) 間歇的ビタミンC大量療法
- 8) エリスロマイシン療法
- 9) ホスミン療法
- 10) ラクトバチルス・カゼイ・シロタ株療法

筋力低下の予防、筋力維持、そして、筋拘縮予防としてのリハビリテーションはHAMの診療において重要な位置づけをもっていると思われるが、本稿ではこれらについては割愛する。

1. 副腎皮質ステロイドホルモン療法

現在、もっとも汎用されている治療法である。Nakagawaらは、経口プレドニゾロン1~2 mg/

kgを1~2カ月間、連日または隔日で投与し、その後5~10mgの隔日投与にまで徐々に減量し継続していくか、または6~12カ月後には中止するというやり方で、約80%のHAM患者で運動機能を中心として有効であったと報告している⁹⁾。彼らの示した治療プロトコール(投与量・投与期間など)はあくまでも目安であり、一定のルールがあるわけではなく、投与のやり方については年齢・進行度など、状況に応じて決めるべきものと思われる。HAM治療における経口プレドニゾロンの薬効・薬理作用についてはいまだ不明な点が多いが、おそらく強い抗炎症作用、あるいは長期的にみた場合の末梢血HTLV-1プロウイルス量の減少⁷⁾によるものではないかと考えられている。ただし、HAMにおける治療においては長期間にわたる投与を必要とする場合が多いが、その際に出現しうる多く副作用(易感染性、耐糖能異常、消化性潰瘍、骨粗鬆症など)の出現に十分注意を払う必要がある。これらの副作用が出現すれば投与中止を余儀なくされるが、その場合は再度症状が悪化することが多い。

HAMの臨床型は基本的には緩徐進行性であるが、一部には亜急性に近いような数カ月単位で進行する症例が存在する。このような症例では脊髄内の炎症が激しいことが想定され、メチルプレドニゾロンによるステロイドパルス療法を数クール施行し症状が改善する場合がある。

2. インターフェロン(IFN)療法

IFN- α は多施設共同二重盲検試験において有効性が認められ、わが国におけるHAMに対する治療薬として唯一、厚生省によって認可されている薬剤である。ただし、保険適応がとれているのはスミフェロン[®](大日本住友製薬)のみである。この試験において、スミフェロン[®]300万国際単位、4週間連日の筋肉内投与は約70%のHAM患者において運動機能、そして、一部では排尿機能の改善がみられ、その効果は投与終了後4週間持続したと報告されている⁸⁾。現在、300万国際単位を4週間連日筋肉内または皮下注射で投与するというのが一般的であるが、やはり投与中止で再度症状が悪化する例も多く、その場合1~3回/週の頻度で長期に投与されている症例も少なくない。IFN- α の副作用については、頻度の

多いものとしては発熱、全身倦怠感、食欲不振などがあるが、これらは一般的に連日投与の場合1~2週間で消失していく。しかし、間質性肺炎、抑うつ状態といった精神症状、糖尿病、自己免疫疾患などの重篤な副作用の出現が稀にあり注意を要する。

元来、IFN- α は多彩な生理活性を有していることで知られているが、実際、HAMに対する治療においては、どのような機序で効果を発揮しているのだろうか?現時点では不明な点も多いが、おそらく免疫修飾作用に加え、本薬剤のもっている抗ウイルス作用によるものと想定される⁹⁾。HAMの末梢血では活性化されたTh₁の機能をもった細胞群が増加し、Th₁/Th₂バランスがTh₁にdeviateしているが³⁾、IFN- α 療法はそれを是正する可能性がある⁹⁾。一方でわれわれは、この治療によってspontaneous PBL proliferationが著明に改善されることを明らかにしている¹⁰⁾。このspontaneous PBL proliferationはHAM患者末梢血における免疫学的異常の中でもっとも特徴的とされる*ex vivo*での現象である。その分子機序については完全には解明されていないものの、現時点では大まかなところではHTLV-1感染CD4陽性T細胞の増殖と、それに対するHTLV-1特異的細胞傷害性CD8陽性T細胞の増殖によって構成されていると考えられている¹¹⁾¹²⁾。すなわち、この現象はHAM患者末梢血におけるHTLV-1感染細胞の増加と、それを制御しようとするHTLV-1特異的細胞傷害性CD8陽性T細胞の増加によって規定されていると考えられている。なるほど、SaitoらはIFN- α 治療によって、CD8^{high}+T細胞中のメモリーT細胞の減少を伴って末梢血でのHTLV-1プロウイルス量が減少し、さらにTh₁細胞も減少したと報告している¹³⁾。

一方で、同じtype I IFNであるIFN- β_{1a} によるHAMに対する治療効果も米国から報告されている¹⁴⁾。12名のHAM患者に対するIFN- β_{1a} の漸増法による28週間にわたる投与で、末梢血におけるHTLV-1 tax mRNA発現量およびHTLV-1特異的CD8陽性細胞傷害性T細胞の減少とともに、運動機能の改善がみられたと報告されている。しかし、この治療においては上述のIFN- α の場合と異なり、末梢血HTLV-1プロウイルス量には変化

表2 HTLV-1を標的とする治療戦略

- 1) HTLV-1の増殖あるいは発現の抑制
- 2) HTLV-1感染細胞の増殖の抑制
- 3) HTLV-1感染細胞の排除
- 4) HTLV-1の細胞間伝播の抑制
- 5) HTLV-1特異的細胞傷害性T細胞の活性化

はなかったと述べられている。この点においてIFN- α との差異はみられるものの、本薬剤も抗HTLV-1効果をもっていると考えられる。

このようにHAMにおけるIFN治療は、HAMの病態形成に関与する因子の中でもっとも重要とされる末梢血におけるHTLV-1感染細胞の増加あるいはHTLV-1の高発現によって惹起されるTh₁機能の活性化を是正できる可能性があり、ある意味理にかなった治療法といえる。ただし、本治療法が長期にわたる治療法として成立しうるのでどうかは現時点不明である。

3. 間歇的ビタミンC大量療法

ビタミンCとして35~40mg/kgを3~5日経口投与し、2~3日休薬するという間歇投与を繰り返す治療法がマクロファージ由来の血清immunosuppressive acidic proteinレベルの減少とともに、HAM患者の運動機能を改善させたことが報告されている¹⁵⁾。休薬期間を設定する理由はビタミンCを大量に服用すると、好中球減少症の副作用がでることがあるからである。しかし、大きな副作用はないようである。ビタミンCの薬理作用も多彩であるが、このマクロファージ活性化の抑制がどのようにして効果を発揮しているのかは不明である。

4. ラクトバチルス・カゼイ・シロタ株療法(ヤクルト400)

最近、自然食品によるいろいろな疾患に対する効用あるいは予防効果が注目されている。乳酸菌飲料もその中の一つである。Matsuzakiらは、10名のHAM患者において検討し、ヤクルト400の1日2回、4週間の飲用で、NK細胞の活性化とともに運動機能と排尿機能の改善がみられたと報告している¹⁶⁾。元来、HAM患者末梢血ではNK細胞の活性が低下していることが報告されているが¹⁷⁾、ヤクルト400の飲用によってその活性化が誘導されることは興味深い。ただ、どのようにしてHAMの臨床症状を改善させるのかについ

表3 これまでに報告された抗HTLV-1療法

- 1) インターフェロン(IFN)療法
 - ・ IFN- α
 - ・ IFN- β_{1a}
- 2) Reverse transcriptase阻害薬療法
 - ・ zidovudine
 - ・ lamivudine
 - ・ zidovudine + lamivudine
- 3) Humanized anti-Tac療法
- 4) Histone deacetylase enzyme阻害薬療法
 - ・ Valproate
- 5) Prosultiamine療法
- 6) Fucoidan療法

での機序は不明である。しかし、本療法はサプリメントとして長期に安全に施行できる利点をもっている。

HTLV-1を標的とした新しい治療法開発の試み

HAMはHTLV-1感染症として捉えるべきである。なぜならば、HAM発症の最大の危険因子は末梢血における高いHTLV-1プロウイルス量であるからである。したがって、HTLV-1を標的とした抗ウイルス療法としての治療戦略を考えるべきである(図1)。そして、その治療法が安全に長期に遂行できれば、HAMの根治治療につながる可能性がある。この観点に立った場合、表2に示すような標的が考えられる。前述のIFN- α および β 療法は本表中の1)あるいは2)として機能しているのかもしれない。表3に、これまでに報告されたHTLV-1あるいはHTLV-1感染細胞を減少させることを目的として行われた治療法を示す。この中でreverse transcriptase阻害薬であるzidovudineとlamivudineについては、そのcombination therapyによるランダム化二重盲検試験によって有効性を示さなかったことがすでに報告されている¹⁸⁾。ここでは最近の知見について概説したい。

1. Histone deacetylase enzyme(HDAC)阻害薬療法

これは表2の5)に相当する。Histoneのacetylationはクロマチンからの転写を活性化させ、逆に脱acetylationは不活性化させるが、この現象はhistone acetyltransferaseとhistone deacetylase(HDAC)活性のバランスによって、遺伝子発現のepigenetic

controlとして制御されている¹⁹⁾. このhistoneのacetylationはHTLV-1発現の制御においても重要な役割を果たしている²⁰⁾. したがって, HDACの阻害はhistoneのhyperacetylationを誘導し, HTLV-1の発現を亢進させる. 通常, 末梢血の中ではHTLV-1プロウイルス量とHTLV-1特異的細胞傷害性T細胞活性とは平衡状態となっていると考えられているが, もしHDAC阻害剤によってHTLV-1感染細胞(潜伏感染の形をとっている細胞も含めて)中でのHTLV-1の発現が亢進すれば, HTLV-1特異的細胞傷害性T細胞の活性も亢進し, その結果HTLV-1感染細胞が減少する可能性がある. すなわち, 宿主と病原体とのバランスの揺さぶりによってHAM患者末梢血からHTLV-1感染細胞を排除できるかもしれない. この“gene activation therapy”という新しい考え方に基づいて, 16名のHAM患者に対してHDAC阻害薬の一つである抗てんかん薬valproate (VPA) (20mg/kg/日)の3カ月間の経口投与による臨床試験が行われた²¹⁾. その結果, 末梢血HTLV-1プロウイルス量は2.3から89.3倍(平均: 24倍)と劇的に減少した. これは著明に末梢血におけるHTLV-1感染細胞を減少させている数字であり, これまでの治療においてこれほどまでに減少させた治療はない. 一方, 臨床症状の変化についての詳しい記載はなされていないが, 全例で痙縮が改善したと報告されている. しかし, この治療においては投与初期において一過性ではあるものの, HAM発症の最大の危険因子とされている末梢血HTLV-1プロウイルスが増加することであり, この点が現時点問題点として残るとはいえ, VPAは抗てんかん薬として長い歴史をもち, 比較的安全に長期に使用できる薬剤であり, HAMに対する治療において新しい抗HTLV-1薬と成り得る可能性は十分にある.

2. Prosultiamine療法

これは表2の3)に相当する. HAM患者に対する抗HTLV-1療法としての別のアプローチとして, HTLV-1感染細胞のアポトーシスによる末梢血からの排除である. 古くからビタミンB₁製剤としてなじみの深いprosultiamine(アリナミン®)はその構造の中にdisulfide結合をもっている. このことは, 本薬剤が細胞内レドックスの破綻を

惹起し, 細胞にアポトーシスを誘導できるpotentialをもっていることを意味している. 確かに本薬剤によってHTLV-1感染細胞株を処理すると, c-Jun N-terminal kinase (JNK)の活性化に引き続いて, カスパーゼ8, カスパーゼ9が順次活性化され, 最終的にはカスパーゼ3の活性化によりミトコンドリアを介したカスパーゼ依存性のアポトーシスが細胞株に誘導されることが明らかになった. そこで, HAM患者末梢血CD4陽性T細胞を本薬剤によって処理したところ, HTLV-1プロウイルス量がHTLV-1感染細胞のアポトーシスによって有意に減少することが明らかにされた. これらの事実を踏まえ, 6名のHAM患者に対して, prosultiamine 40mg/日, 14日の連日静脈内投与による臨床試験を施行した. その結果, 14日という短期間の試験ではあったが, 臨床的にはなんら副作用の出現なく痙縮の改善とともに, 末梢血においてはHTLV-1プロウイルス量が投与前に比較して50%から70%減少した²²⁾. この事実は, prosultiamineがHTLV-1感染細胞に対して抗ウイルス薬として作用し, HAMに対する治療薬と成り得る可能性を示している. HAMの病態を考える時長期にわたる治療が必要であるが, 静脈内投与では少し難がある. Prosultiamineは発売されて長い歴史をもち, 安全性については十分に確認されている薬剤であり, prosultiamine経口薬による長期治療を目指して, 厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の支援のもと, その臨床試験が現在進行中である.

3. Fucoidan療法

これは表2の4)に相当する. Fucoidanはモズクなどの海藻類から抽出された硫酸多糖体の一種である. 元来, これらの硫酸多糖体は種々の生物学的機能をもつことで知られているが, ウイルス学的にはエンベロープウイルスの感染を阻害することが報告されている. HTLV-1の感染はfreeの形で伝播していく通常のウイルスとは異なり, 生体内では感染細胞から非感染細胞へとcell to cellで感染を伝播していく²³⁾. HTLV-1に対する細胞表面上の受容体は数種類報告されているが, その中の一つにheparan sulfate proteoglycan (HSPG)がある. 硫酸多糖体はpolyanionとして働き, HTLV-1のエンベロープであるgp46と