

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

VII. HAMの治療

A. 治療の考え方

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

B. HAMの病態に則した治療戦略

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

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

表1 HAMの病態を把握する検査と治療の戦略

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

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

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

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

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

C. HAMの随伴症状に対する治療

筋力維持や痙性緩和のための継続的なリハビリや、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 (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) などを引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¹⁾, 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²⁾。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相関することが報告されており³⁾⁴⁾、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⁵⁾。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)、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

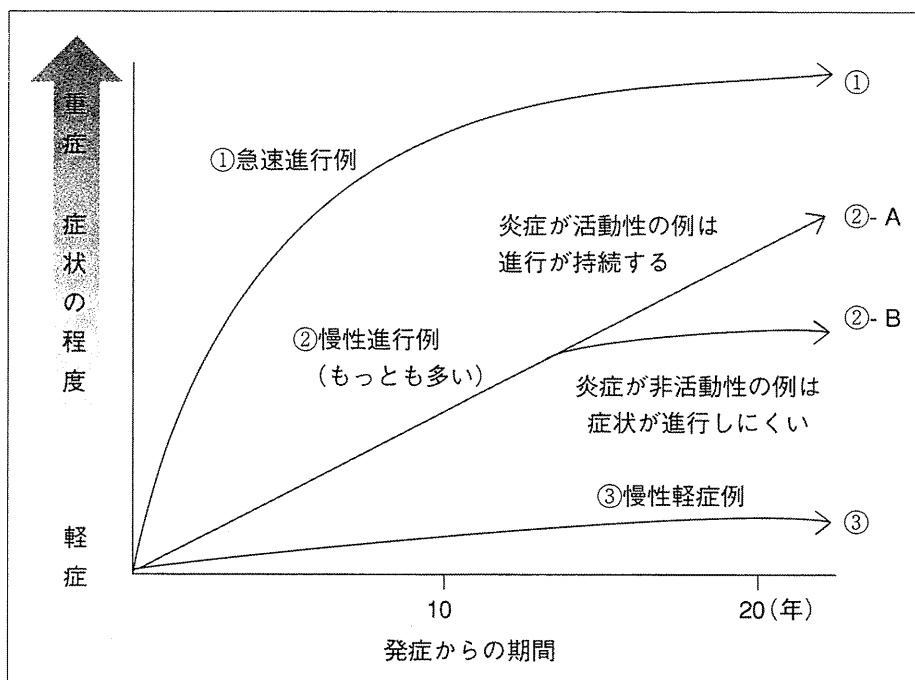


図1 HAMの臨床経過の特徴

シーは嚴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る、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がこのような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 α (IFN- α)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- α は32名の患者で62.5%に有効、21.9%に著効を示している⁶⁾。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- 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⁷⁾。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- α 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- α 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- α 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- α 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- α 注射療法も効果発現に週3日以上の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なくない。

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性がある。

また、HAMに対する知識不足により過剰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といただくことは、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よって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する光景をよく目にし, なかには「一般病院では他のHAM患者と会う機会が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.

* * *

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療法を 確立していくために—その現状と展望—

The current and future approaches to the treatment of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP)

山野嘉久 佐藤知雄 安藤 仁
新谷奈津美 八木下尚子

Abstract

Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) is a retrovirus that is the causative agent of a progressive neurological disease termed HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). HAM/TSP is a chronic neuroinflammatory disease characterized by spastic paraparesis, lower limb sensory disturbance and bladder/bowel dysfunction. Over the twenty-five years since the discovery of this disease, significant advancements have been made in the pathogenic mechanisms associated with HAM/TSP, however, little progress has been made in the treatment of this disorder. This review highlights the natural history of HAM/TSP, informative results of clinical trials, and discusses the current and future approaches to the treatment of HAM/TSP within the context of our understanding of the underlying pathogenic mechanisms.

Key words: HAM/TSP, natural history, biomarker, treatment, unmet medical needs

はじめに

ヒトT細胞白血病ウイルス (HTLV-1) 感染症は疫学的に我が国に特有の感染症であり、感染者は全国で約100万人以上存在する。また、感染者の一部に神経難病であるHTLV-1関連脊髄症 (HAM) あるいは致死率の高い成人T細胞白血病 (ATL) を発症することから、その対策は厚生行政のうえでも重要課題であるにもかかわらず、十分な方策が講じられていなかったが、2010年、政府に‘HTLV-1特命チーム’が発足し、全国一律で公費による妊婦HTLV-1抗体検査、HTLV-1感染症や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。HAMは、進行性の慢性対麻痺を特徴とし、患者の生活の質が大きく損なわれる極めて深刻な難治性疾患である。HAMの発見から25年、これまでに病態研究は精力的に進められ多くのことが判明してきたが、治療に関するエビデンスは乏しく、そのため治療指針は不明確でありHAMの治療は混乱しているのが現状である。しかもHAMは欧米の先進国では患者数が少ないために、これらの地域での治療エビデンスはほとんど存在しない。先進国でHAM患者が多いのは日本のみであるため、治療法を確立していくために必要な治療エビデ

Yoshihisa Yamano, Tomoo Sato, Hitoshi Ando, Natsumi Araya, Naoko Yagishita: Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine 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

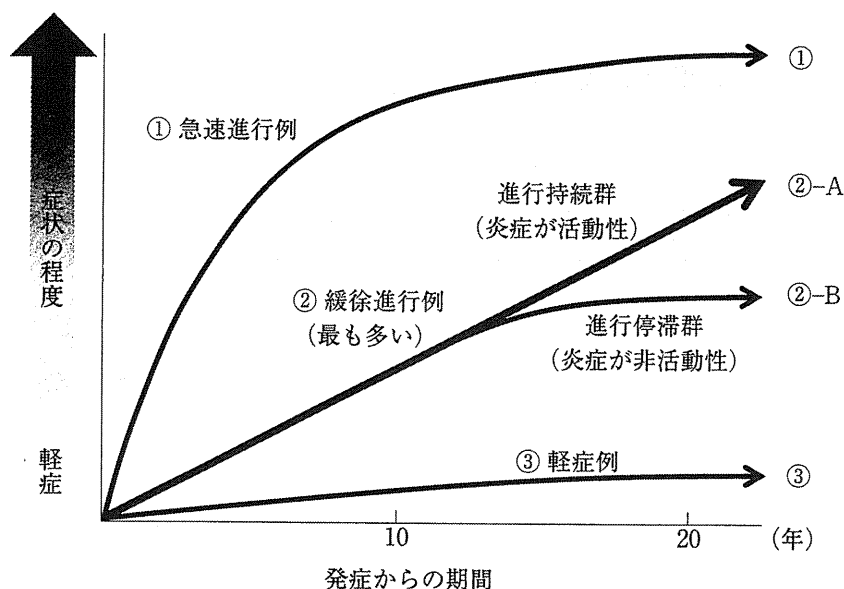


図1 HAMの臨床経過の特徴

ンスづくりに課せられた我が国の責務は大きい。本稿では、このようにアンメットメディカルニーズの高いHAMの治療の現状をまとめ、これから治療法を確立していくために必要な課題や取り組みについて述べたい。

1. 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¹⁾、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例と推定され、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、時に両下肢の疼痛などが出現し、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。

著者らは2007年4月から関東でHAM専門外来を開設し、これまで約100例のHAM患者を診療しているが、その診療を通して様々な問題点が浮かび上がってきた。例えば、発病してから診断までに時間がかかる、HAMの進行には

かなりの個人差のあることがまだあまり知られていない、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、疾患の認知度の低さや、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がない、治療エビデンスが少ないためガイドラインが確立されていないことなどが挙げられる。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ると思われ、HAMの円滑な治療を行うためには、早急な治療ガイドラインなどの作成とそれに資する臨床試験の実施が必要である。

2. HAMの経過の特徴

HAMの治療ガイドライン作成に必要な治療エビデンスの蓄積に向けた臨床試験を実施していくためには、まずHAMの経過の特徴を把握する必要がある。図1に示すように、HAMには‘経過に個人差が大きい’という特徴があるが、そのことは意外と知られていない。HAM患者の約8割は年単位で緩徐慢性に進行するが(②緩徐進行例)、この群は更に、症状の進行が持続する場合(②-A)と、経過の途中から比較的症状の進行が停滞する場合(②-B)とに分かれ

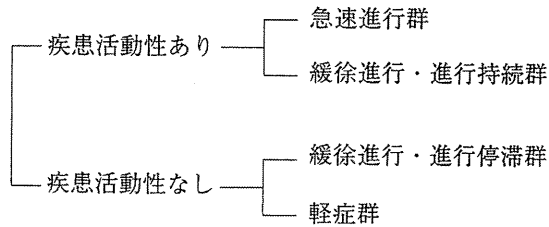


図2 HAMの病型分類(案)

る。また、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(①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(③軽症例)。ごくまれにはあるが、比較的落ち着いた症例が感染や出産などを契機に症状が悪化する場合も認められる。

これらの特徴を考慮してHAMの病型を整理すると、図2に示すように、HAMは疾患活動性の高い群と低い群に大別され、更に疾患活動性の高い群は‘急速進行群’と‘緩徐進行群’に、また疾患活動性の低い群は‘進行停滞群’と‘軽症群’とに分類される(疾患活動性を判定するバイオマーカーについては後述する)。このようにHAMの疾患活動性や経過は患者ごとに大きく異なるので、治療方針を決定する際はこれらの特徴を考慮する必要がある。しかしながら、これまでこのような特徴に基づいた臨床試験は実施されておらず、今後はそれぞれの病型に応じた治療指針を作成するための臨床試験をデザインし実施していくことが求められる。

3. HAMの病態

HAMの疾患活動性を評価し、また治療薬開発や治療法を確立していくためには、HAMの病態の理解が重要である。

1) 病理

HAMの病理組織所見では、慢性炎症過程が脊髄、特に胸髄中・下部を中心に起こっている。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、時に灰白質に

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。

更に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た結果、HTLV-1の感染は脊髄に浸潤した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²⁾。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。

2) ウイルス・免疫学的な特徴

HAM患者では、末梢血単核球中のプロウイルス量、すなわちHTLV-1感染細胞数が無症候性キャリアに比較して有意に多いことが判明している³⁾。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⁴⁾。更に、脊髄病変局所や髄液中でウイルスの発現、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⁴⁾。

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。すなわち図3に示すように、HTLV-1感染細胞が脊髄へ遊走してウイルス発現により炎症反応が惹起され、ケモカインなどの過剰産生によって更に炎症細胞が病変部へリクルートされ炎症の慢性化が成立し、サイトカインや細胞傷害性T細胞などにより周辺の神経組織が破壊され変性を生じていると考えられている。

4. HAMの病態を把握する

バイオマーカー

上述のようにHAMの病態は、‘ウイルス感染症’と‘脊髄の慢性炎症’という2つの大きな側面を有しており、これらを把握して病態に則した治療を実践することが重要である。これらを把握するバイオマーカーとして、以下の項目が

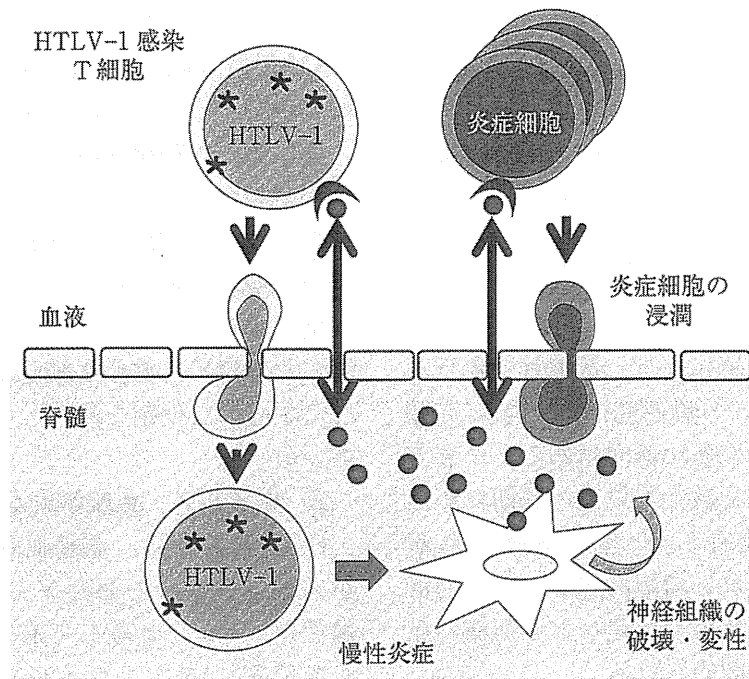


図3 HAMの病態

挙げられる。

1) ウイルス量

HAMのウイルス感染症としての側面を把握する方法として、ウイルス量の定量測定は患者におけるHTLV-1制御の程度を反映しており有用である。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は異なり、HTLV-1はウイルス発現レベルが低く血清中には同定できないため、末梢血単核球細胞(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⁵⁾。しかし、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情報サービスウェブサイト参照)、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レベルが低く、またフリーな状態では極めて感染効率が悪いことが知られている。そのため、感染細胞数の増加は細胞間接着による感染拡大、あるいは

感染細胞の増殖によると考えられている。

2) 脊髄の慢性炎症のバイオマーカー

HAMにおける脊髄炎症の程度を把握するためには、髄液検査が必須である。一般的な髄液検査で測定できる項目では、細胞数、IgG濃度がHAM患者では高いことがある。しかし、これらの項目は時に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。その意味で、保険承認はされていないが髄液中のネオプテリン濃度は外注検査可能(SRL)であり、より感度に優れている。

髄液検査は非常に優れているが、患者への侵襲もあり日常診療で実施することは必ずしも容易ではない。現在著者らは、関節リウマチ患者が関節炎の程度を採血(MMP-3濃度など)で把握できるように、HAM患者の血清中のバイオマーカー候補分子について研究を進めている。病気の程度や治療効果を採血で判定できるようになれば、患者の診療参加への意欲向上につながると期待される。

3) 疾患活動性を反映するバイオマーカー

このようにウイルス量や髄液所見など、HAM

患者で高い値を示すことが知られているマーカーは複数存在するが、これらの項目の中で、どの因子が疾患活動性を把握するうえでより有用であるかを比較検討した研究報告はない。そこで著者らは、治療介入のないHAM患者において多くのバイオマーカー候補分子を定量的に測定し、疾患活動性の高い群(過去5年間で症状が進行)と疾患活動性が低い群(過去5年間で症状の進行が停滞)で比較検討したところ、髄液の細胞数、ネオプテリン、特定のケモカイン濃度が、疾患活動性を有意に反映することを明らかにした(論文準備中)。また、予後との相関性に関する解析でも、髄液所見の重要性が明らかとなった。すなわち、HAM患者における脊髄炎症の程度は疾患活動性や予後と極めて強い相関があり、その把握は、HAMの治療方針決定や治療効果判定において重要であることが示されつつある。一方でウイルス量は、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いるが⁶⁾、疾患活動性のマーカーとしてはそれほど有用ではない印象である。

HAMの治療の最終目標(エンドポイント)は、長期予後の改善である。しかし、このエンドポイントを対象に治験をデザインすることは非現実的であるため、最終エンドポイントと統計学的に相関し、かつ定量性の高い代替エンドポイントを設定する必要がある。髄液中の細胞数、ネオプテリン濃度、特定ケモカイン濃度、末梢血中ウイルス量などは、患者の長期予後と相関することが明らかとなったため、これらの項目の改善を代替エンドポイントとして必要症例数を統計学的に算出した、HAMの新しい標準的な治験プロトコルの作成が可能となってきた。

5. HAMの治療

1) HAMの治療にwindow of opportunityは存在するか

関節リウマチでは、発症2年以内を‘window of opportunity’(治療効果の最も高い時期)と呼んでおり、この時期を逃さずに治療導入をすることが関節リウマチ悪化を克服するのに最も重要であるといわれている。慢性炎症による神経

組織の破壊性疾患であるHAMも、発症早期に治療介入した方が治療の反応が良い可能性が高く、実際、インターフェロン α (IFN- α)の市販後調査の報告でも、その傾向が認められている⁷⁾。脊髄の神経組織はいったん変性してしまうとその再生治療は現時点では困難であるので、HAMも脊髄に不可逆的な組織破壊が起こる前に、すなわちできるだけ発症早期に疾患活動性を判定し、その程度に応じて治療介入の必要性を検討することが望ましいと考えられる。今後、HAMの臨床試験を実施する際には、罹病期間が治療効果に影響するかに関する解析も視野に入れてデザインすることが求められ、発症早期の治療介入が重要であることが明らかになれば、発病前のキャリアの時期から注意しておくことの重要性がより明確になる。

2) HAMの病態に則した治療戦略

上述したようにHAMの病態は、HTLV-1感染細胞に起因した脊髄での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脊髄炎症の鎮静化、③神経細胞の再生、などが必要であるが、現時点では抗ウイルス療法や神経再生治療は研究開発段階であり、HAMの治療は炎症抑制効果をもつステロイドと、免疫調整・抗ウイルス作用をもつIFN- α によるものが主である。しかしながらこれらの治療薬ですら、適切な投与時期や投与量の参考になるような臨床試験のエビデンスに乏しいのが現状である。まずは、これまでに得られた主な知見を整理した(表1)。

a. ステロイドによる治療

HAMを対象としたステロイド治療の有効性に関する報告は古くからある⁸⁻¹¹⁾(表1)。規模の大きなものでは、HAM 131例を対象として1-2mg/kg連日or隔日投与で治療開始され1カ月投与後に6カ月かけて減量し、81.7%に有効、特に納(Osame)の運動障害重症度(表2)で1段階以上改善した症例が69.5%と、高い有効率が示されている¹¹⁾。この報告では、上述した急速進行型にメチルプレドニゾン・パルス療法が10例中6例で有効であったという情報も記載されている¹¹⁾。一方で、外国からの報告ではメ

表1 HAMの主な治療報告のまとめ

年	国	報告者	試験 デザイン	薬 剤	投与量	観察期間	症例数	有効率	その他
1990	日本	Osame M, et al ⁹⁾	オープン	プレドニゾロン	60-80 mg 隔日 2カ月 10 mg/月で減量 4カ月 5 mg 隔日 3カ月	9 カ月	65	59/65 56.9% (1>) (著効13人)	副作用(13/65)
1990	英国	Duncan J, et al ⁹⁾	case series	メチルプレドニゾロン	500 mg×5 days		9	6/9	効果は一過性
2008	ブラジル	Croda M, et al ¹⁰⁾	case series	メチルプレドニゾロン	1g×3 days/月を3-4カ月	2.2年	39	24.5% (2年後)	効果は一過性
1996	日本	Nakagawa M, et al ¹¹⁾	オープン	プレドニゾロン	1-2 mg/kg 連日 or 隔日 を1-2カ月投与後減量	6-12カ月	131	81.7% 69.5% (1>)	髄液ネオブテリン減少
				メチルプレドニゾロン	500 mg-1g×3 days		10	60%	急速進行型が対象
				インターフェロン α	3 MU/day×30 days	1-3カ月	32	62.5% 21.9% (1>)	効果の持続なし 副作用(21/32)
1996	日本	Izumo S, et al ¹²⁾	多施設 二重盲検 無作為抽出	インターフェロン α	0.3 MU/day×28 days	8週間	15	7.1%	副作用(4/15)
					1 MU/day×28 days		17	23.5%	副作用(5/17)
					3 MU/day×28 days		16	66.7%	副作用(8/16)
1997	日本	Yamasaki K, et al ¹³⁾	case series	インターフェロン α	6 MU/day×14 days 後 6 MU/3 times/wk×22 wk	6カ月	7	5/7	2例継続不能
2007	日本	Arimura K, et al ⁷⁾	Phase IV 市販後調査	インターフェロン α	3 MU/day×4-793 (median 30) days	6カ月 (治療期間含)	167	66.2% 29.2% (1>)	副作用 87.4% 重篤副作用 7.0%
2006	英国 日本	Taylor GP, et al ¹⁴⁾	placebo 無作為抽出	zidobudine+ lamivudine	AZT 300 mg+ 3TC 150 mg 2回/day	48週間	16	臨床的改善なし	ウイルス量変化なし
2011	英国	Macchi B, et al ¹⁵⁾	case series	tenofovir	245 mg/day	2-16カ月	6	臨床的改善なし	ウイルス量変化なし

(1>) : 納の運動障害重症度が1グレード以上改善.

MU: million unit, wk: week, AZT: zidobudine, 3TC: lamivudine.

表2 納の運動障害重症度

grade	状態
13	足の指も動かさない
12	寝返り不可能
11	自力では移動不能, 寝返り可
10	四つばい移動不能, いざり等移動可
9	両手によるつたい歩き不能, 四つばい移動可
8	両手によるつたい歩き 5m 以内可
7	両手によるつたい歩き 5m 以上, 10m 以内可
6	片手によるつたい歩き不能: 両手なら 10m 以上可
5	片手によるつたい歩き
4	階段昇降に手すり必要
3	かけ足不能
2	歩行異常(つまずき, 膝のこわばり)
1	歩くスピードが遅い
0	歩行, 走行ともに異常認めない

チルプレドニゾロン・パルス療法の間欠的な投与は効果が一過性であったと報告されている^{9,10}。問題は、いずれもオープン試験であり、プラセボを用いた多施設二重盲検無作為化比較試験が実施されていないため、その効果に関する信頼性に乏しいことである。またこれまでは、HAMの病型別に臨床試験がデザインされておらず、どのような症例にどれくらいの量をどれくらいの期間投与したらよいかなどに関するエビデンスが存在しない。ステロイドはHAMの治療薬として世界的に使用頻度が高いため、日常診療に役立つ情報を提供しうる臨床試験の実施が望まれている。

b. インターフェロンα治療

IFN-αは、その抗ウイルス作用と免疫調整作用を踏まえ、HAMへの応用が比較的早期から報告されている¹¹。48例のHAM患者を対象とした、IFN-α: 30万, 100万, 300万単位の1日1回28日間連続投与の、多施設二重盲検無作為抽出法による3群比較の用量設定試験では、4週間の投与終了時点での有効率はそれぞれ7.1%, 23.5%, 66.7%で、300万単位群は有意差をもって機能障害の改善を示した¹²。一方で、長期治療の効果に関しては、少数例を対象にした報告があるのみで¹³、証明されていない。また、市販後調査の報告では、1カ月間投与した

その後の効果持続に関しては不明確であるとしており、副作用も87.4%に出現しているので注意深い観察を呼びかけている⁷。このようにIFN-αは、HAMに対して唯一、多施設二重盲検無作為抽出法による臨床試験で効果が証明された薬剤であり、対象症例数が少ないもののエビデンスレベルは比較的高い。しかし、国際的なその治療効果に関する評価は決して高くはないのが現状である。またIFN-αに関しても、病型別の患者を対象とした臨床試験は実施されておらず、治療対象となる患者、投与時期、投与期間などに関する情報が不足している。実際、急速進行性のHAM患者に対してはIFN-α治療では効果を示さず脱落したと報告されており^{7,13}、ステロイド治療などとの使い分けに関する情報の整理が必要である。

6. HAMの治療法の確立に向けて

1) 臨床試験の実施体制の確立を

上述のように、HAMの治療に関するエビデンスは世界的にも絶対的に不足しており、様々なクリニカルクエストに指針を示すことのできる治療ガイドラインを作成するには情報が不足しているのが現状である。したがって、希少疾患であるHAMの治療法を確立していくためには、治療ガイドライン作成に資する臨床試

験を実施しエビデンスを蓄積していく必要性が極めて高い。そのためには、薬効評価に必要な症例数を確保できるように全国的あるいは国際的な取り組み体制を構築し、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できる体制が必要である。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我が国の責務は大きい。2011年に行われたHTLV-1国際会議において、このような状況に危機感を共有した世界中のHAM専門家がHAMの国際共同臨床試験グループ(HAM clinical trial study group: HAM CTSG)を結成し、臨床試験の実施に向け現在準備を進めている。

2) ウイルス量の制御とATL発病リスクを意識

HAMの治療として免疫抑制作用薬による脊髄炎症の鎮静化が重要であることは明らかであるが、HAMはウイルス感染症であること、またATLという腫瘍性疾患の発症のリスクを抱えるという側面も有しており、免疫抑制作用薬による治療がそれらに及ぼす影響について留意する必要がある。免疫抑制の程度が異なるが、生体肝移植後にタクロリムスなどを使用していたキャリアからATLを発症した症例が報告されており¹⁶⁾、過度の免疫抑制には十分に注意する必要がある。ただし、通常ステロイド治療でウイルス量が増加することはない。また膠原病や関節リウマチなどの内科的疾患で免疫抑制療法を受けている患者にATLの発症が多いというエビデンスはなく、すなわちHAM患者やHTLV-1キャリアに対して内科的疾患レベルの免疫抑制治療を否定するエビデンスはないということも考慮し、慎重な対応が必要であろう。しかしながらこのような背景からも、ウイルス感染症およびATLの発症リスクを制御しながらHAMの抗炎症療法を実施できるようになることが、理想的な治療法であると考えられている。

HAMに対する抗ウイルス療法としては、逆転写酵素阻害剤を用いた臨床試験が報告されているが、zidovudineとlamivudineの併用に関する多施設無作為抽出臨床試験¹⁴⁾、tenofovirを用い

たパイロット試験¹⁵⁾などでは、ウイルス量の減少効果は全く得られていない。HTLV-1はエイズウイルスとは異なり、血清中でウイルスが存在せず転写レベルが低いという特徴を有しているので、ウイルス量の制御には異なった戦略が必要であると考えられる。またATL発症リスクの軽減という視点においては、ATLの治療で副作用の少ない治療法の応用も考慮される。最近、zidovudineとIFN- α の併用療法¹⁷⁾、抗CCR4抗体療法¹⁸⁾の有効性が報告されており、その後の結果に注目したい。

3) 分子標的治療法の開発

近年の免疫性疾患の治療において最も大きなインパクトを与えたものの一つに、関節リウマチの治療において炎症の鍵となっている一つの分子を標的とした治療によって、劇的な改善のみならず寛解をもたらすことが可能となった生物学的製剤の開発・導入が挙げられる。HAMに関しても、病態の主役を担っている分子の同定研究が進められている。希少疾患はその市場性から、これまでは製薬会社も開発に興味を示してこなかったが、他の希少難病治療薬の成功により、最近アンメットメディカルニーズの高い難治性疾患に対する開発が進められるようになってきた。今後は、研究者と製薬会社の協力と連携が進み、HAMの分子標的治療薬の開発とその治験の実施が加速することが望まれる。

おわりに

HAMが発見されてこの25年間、研究の進展により多くの病態が明らかとなり、治療薬も病態に応じて検討できるようになってきている。しかしながら、先進国で患者が多いのは日本のみであるという事情もあり、よくデザインされた臨床試験のエビデンスが絶対的に不足しており、治療法が確立されていないのが現状である。この現状を打破するためには、日常診療のクリニカルクエストに指針を示すことのできる治療ガイドライン作成が必要であり、そのためにはガイドライン作成に資する臨床試験の実施が急務であり、その実現に課せられた我が国の責務は大きい。また、脊髄の慢性炎症とウイル

ス感染症の制御が、当面のHAM治療の達成すべき課題であるが、損傷された脊髄の再生治療が成功して、初めて患者が満足できる治療を提供できるようになるであろう。‘普通に楽しく

暮らせるようになりたい’という患者の願いが一日でも早く実現できるように、多くの研究者がその英知を結集してこの課題に取り組んでいただけることを願ってやまない。

■ 文 献

- 1) Osame M, et al: HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* **1**: 1031-1032, 1986.
- 2) Matsuoka E, 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.
- 3) Nagai M, 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.
- 4) Matsuura E, et al: Neuroimmunity of HTLV-I Infection. *J Neuroimmune Pharmacol* **3**: 310-325, 2010.
- 5) Kamihira S, 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 multi-center study. *Cancer Sci* **101**(11): 2361-2367, 2010.
- 6) Matsuzaki T, 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.
- 7) Arimura K, et al: Safety and efficacy of interferon- α in 167 patients with human T-cell lymphotropic virus type 1-associated myelopathy. *J Neurovirol* **13**: 364-372, 2007.
- 8) Osame M, et al: HTLV-I-associated myelopathy(HAM) Treatment trials, Retrospective survey and clinical and laboratory findings. *Hematol Rev* **3**: 271-284, 1990.
- 9) Duncan J, Rudge P: Methylprednisolone therapy in tropical spastic paraparesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **53**: 173-174, 1990.
- 10) Croda M, et al: Corticosteroid therapy in TSP/HAM patients: the results from a 10 years open cohort. *J Neurol Sci* **269**: 133-137, 2008.
- 11) Nakagawa M, et al: Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* **2**(5): 345-355, 1996.
- 12) Izumo S, et al: Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology* **46**: 1016-1021, 1996.
- 13) Yamasaki K, et al: Long term, high dose interferon-alpha treatment in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a combined clinical, virological and immunological study. *J Neurol Sci* **147**: 135-144, 1997.
- 14) Taylor GP, et al: Zidovudine plus lamivudine in human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy: a randomized trial. *Retrovirology* **3**: 63-72, 2006.
- 15) Macchi B, et al: Susceptibility of primary HTLV-1 isolates from patients with HTLV-1-associated myelopathy to reverse transcriptase inhibitors. *Viruses* **3**: 469-483, 2011.
- 16) Kawano N, et al: Adult T-cell leukemia development from a human T-cell leukemia virus type I carrier after a living-donor liver transplantation. *Transplantation* **82**: 840-843, 2006.
- 17) Bazarbachi A, et al: Meta-analysis on the use of zidovudine and interferon-alfa in adult T-cell leukemia/lymphoma showing improved survival in the leukemic subtypes. *J Clin Oncol* **28**: 4177-4183, 2010.
- 18) Yamamoto K, et al: Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* **28**: 1591-1598, 2010.

A role for interleukin-2 *trans*-presentation in dendritic cell-mediated T cell activation in humans, as revealed by daclizumab therapy

Simone C Wuest¹, Jehad H Edwan¹, Jayne F Martin¹, Sungpil Han^{1,2}, Justin S A Perry¹, Casandra M Cartagena¹, Eiji Matsuura¹, Dragan Maric³, Thomas A Waldmann⁴ & Bibiana Bielekova¹

Although previous studies have described CD25 expression and production of interleukin-2 (IL-2) by mature dendritic cells (mDCs), it remains unclear how these molecules participate in the activation of T cells. In search of the mechanisms by which daclizumab, a humanized monoclonal antibody against CD25, inhibits brain inflammation in multiple sclerosis, we observed that although the drug has limited effects on polyclonal T cell activation, it potently inhibits activation of antigen-specific T cells by mDCs. We show that mDCs (and antigen-experienced T cells) secrete IL-2 toward the mDC-T cell interface in an antigen-specific manner, and mDCs 'lend' their CD25 to primed T cells in *trans* to facilitate early high-affinity IL-2 signaling, which is crucial for subsequent T cell expansion and development of antigen-specific effectors. Our data reveal a previously unknown mechanism for the IL-2 receptor system in DC-mediated activation of T cells.

Daclizumab, a humanized monoclonal antibody against the α -chain of the IL-2 receptor (CD25) promotes tolerance in solid organ transplantation¹, inflammatory uveitis² and multiple sclerosis^{3–5}. This is unexpected, given that genetic deletion of CD25 leads to autoimmunity^{6–9}. It is now known that IL-2 not only promotes T cell expansion¹⁰ but also plays a crucial part in the development of forkhead box P3 (FoxP3)⁺ T regulatory cells (T_{reg} cells)¹¹ and in the contraction of T cell responses¹². Clearly, the latter mechanism predominates in genetic defects of CD25. However, daclizumab therapy also diminishes T_{reg} numbers^{13,14}, indicating that other mechanisms must counteract the development of lymphoproliferation in daclizumab-treated individuals. We have reported that daclizumab expands CD56^{bright} natural killer (NK) cells, which contribute to the termination of immune responses by killing activated T cells¹⁵. We observed a strong correlation between CD56^{bright} NK cell expansion and inhibition of brain inflammation in daclizumab-treated patients¹⁵, suggesting that this expansion is linked to the therapeutic efficacy of daclizumab. However, we recently encountered an individual with multiple sclerosis in whom daclizumab inhibited brain inflammation without concomitantly expanding CD56^{bright} NK cells. This prompted us to search for an alternative mechanism of inhibition of T cell-mediated inflammation by daclizumab.

The IL-2 receptor (IL-2R) consists of three chains: two signaling chains, the β chain (CD122) and the common γ chain (γ_c ; CD132), which together form an intermediate affinity IL-2R shared for signaling with IL-2 and IL-15, and the nonsignaling α chain CD25. Despite the fact that CD25 has very low affinity for IL-2 ($K_d \sim 10$ nM), the quaternary

IL-2R complex structure predicts that initial binding of CD25 to IL-2 stabilizes a secondary binding site for presentation to IL-2R β , which then recruits γ_c , thus forming a high-affinity IL-2R ($K_d \sim 10$ pM)¹⁶. The association of β and γ_c chains induces signal transduction through the heterodimerization of their cytoplasmic domains, leading to activation of the Janus family tyrosine kinases Jak1 and Jak3 and subsequent phosphorylation of the transcription factor signal transducer and activator of transcription-5 (Stat5)¹⁷.

Both IL-2 and CD25 are linked to immune activation: CD25 is sparsely expressed on resting immune cells (with the exception of FoxP3⁺ T_{reg} cells) but is readily upregulated on all T cells by both T cell receptor- and IL-2-mediated signaling¹⁸, as well as on macrophages and myeloid DCs upon activation with pathogen-associated molecular patterns (PAMPs)¹⁹. Whereas the main producers of IL-2 are activated T cells, IL-2 production has been described in mDCs^{19,20}, although its functional consequences remain undefined. Because CD25 expression on mDCs has been linked to their stimulatory capacity²¹, we decided to study the effect of daclizumab on mDC-mediated T cell activation.

RESULTS

Daclizumab inhibits T cell activation by mDCs

We incubated resting T cells with antigen-loaded myeloid mDCs in the presence of doses of daclizumab achievable in patients (10 μ g ml⁻¹) or a control CD25-specific antibody, MA-251, which does not block the IL-2-binding epitope. After 7–10 d, we evaluated T cell proliferation (Fig. 1). We tested T cell responses to influenza hemagglutinin (Flu-HA;

¹Neuroimmunology Branch, National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), National Institutes of Health (NIH), Bethesda, Maryland, USA. ²School of Medicine, Pusan National University, Yangsan, South Korea. ³Flow Cytometry Core Facility, NINDS, NIH, Bethesda, Maryland, USA. ⁴Metabolism Branch, National Cancer Institute, NIH, Bethesda, Maryland, USA. Correspondence should be addressed to B.B. (bibi.bielekova@nih.gov).

Received 4 January; accepted 30 March; published online 1 May 2011; doi:10.1038/nm.2365



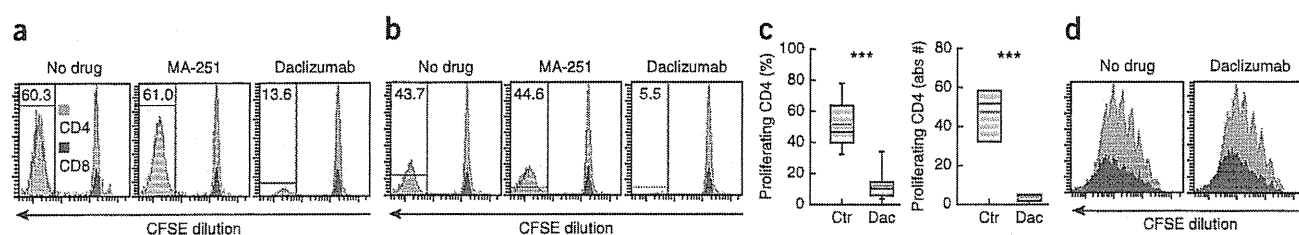


Figure 1 Antigen-specific T cell proliferation in DC-T cell cocultures is profoundly inhibited by daclizumab. (a,b) Carboxyfluorescein diacetate succinimidyl diester (CFSE) proliferation assay: mDCs loaded with Flu-HA ($0.5 \mu\text{g ml}^{-1}$) (a) or human brain protein (HBP; $10 \mu\text{g ml}^{-1}$) (b) were cocultured with autologous CFSE-stained T cells in the presence or absence of CD25-blocking antibody control MA-251 ($10 \mu\text{g ml}^{-1}$) or daclizumab ($10 \mu\text{g ml}^{-1}$). After 7–10 d, T cell proliferation was assessed by CFSE dilution assay after gating on CD4⁺ (pink) and CD8⁺ (blue) T cells. Data are representative of five independent experiments. (c) Box plots represent group data on antigen-specific CD4⁺ T cell proliferation with marked group medians (black horizontal line) and means (red horizontal line). *** $P < 0.001$. Mean values are shown \pm s.d. Dac, daclizumab. Abs # is number of proliferating CD4⁺ T cells normalized between control and Dac conditions by fluorescent beads. (d) CFSE proliferation assay after polyclonal T cell activation with Dynabeads coated with antibodies to CD3 and CD28 (0.3:1 bead to T cell ratio) in the presence or absence of daclizumab. Proliferation was measured by CFSE dilution after 5 d using the same gating strategy (CD4⁺ T cells in pink, CD8⁺ T cells in blue).

Fig. 1a) as a prototypic foreign antigen and to a pool of human brain proteins (HBP; **Fig. 1b**) as a prototypic self antigen.

Whereas MA-251 had no inhibitory effect on T cell proliferation, daclizumab decreased the proportion of proliferating T cells by 78–88%, irrespective of the antigen used (**Fig. 1c**). As Flu-HA-specific T cells produced higher amounts of cytokines than did HBP-specific T cells (data not shown), we used Flu-HA for all subsequent experiments. As a control, we reproduced our published observations¹⁵ that the same concentration of daclizumab used in **Figure 1c** inhibits polyclonally activated T cells only minimally (**Fig. 1d**).

Selective blockade of CD25 on DCs abrogates T cell expansion

Next we asked whether daclizumab exerts its inhibitory effect on T cells or mDCs. Thus, we preincubated either mDCs or T cells with

daclizumab and washed away excess monoclonal antibody before assembling mDC-T cell cocultures. The selective blockade of CD25 on mDCs effectively inhibited T cell proliferation (**Fig. 2a**), resulting in less accumulation of antigen-specific T cells (**Fig. 2b**). To a lesser extent, blockade of CD25 on T cells also inhibited early T cell proliferation (days 5 to 9) (**Fig. 2a,b**). However, in late stages of T cell proliferation, selective blockade of CD25 on T cells also inhibited the death of activated T cells, resulting in restored, or even heightened, accumulation of antigen-specific CD4⁺ T cells at day 14 of T-mDC cocultures (**Fig. 2**).

CD25⁻ T cells proliferate if primed by CD25⁺ mDCs

In the previous experiment, CD25 blockade on T cells only partially inhibited antigen-driven proliferation. However, pretreatment of T cells with daclizumab does not block *de novo* synthesis of CD25 after T cell activation. Therefore, we used siRNA to block CD25 expression on T cells induced after activation. Inhibition of CD25 expression on T cells (by 56–95%) 24 h after stimulation (**Supplementary Fig. 1a**) caused mild (2–30%) but reproducible inhibition of T cell proliferation (**Supplementary Fig. 1b**). However, inhibition of CD25 expression on T cells also paradoxically increased the absolute number of cytokine-producing effector cells (**Supplementary Fig. 1c,d**), confirming the role of high-affinity IL-2 signaling in activation-induced T cell death.

To unambiguously determine whether CD25 expression on T cells is dispensable for their activation, we performed experiments on T cells derived from an individual with a rare genetic deletion of CD25 (**Fig. 3a**). Because the sample (obtained before this sick child underwent bone marrow transplantation) was too limited to establish DC cultures, we used mDCs derived from a major histocompatibility complex (MHC)-matched healthy donor. CD25⁻ T cells readily proliferated (**Fig. 3b**), in response to three different antigens (keyhole limpet hemocyanin, glatiramer acetate (Copaxone) and were able to develop into cytokine-producing effector cells (**Fig. 3c**) as long

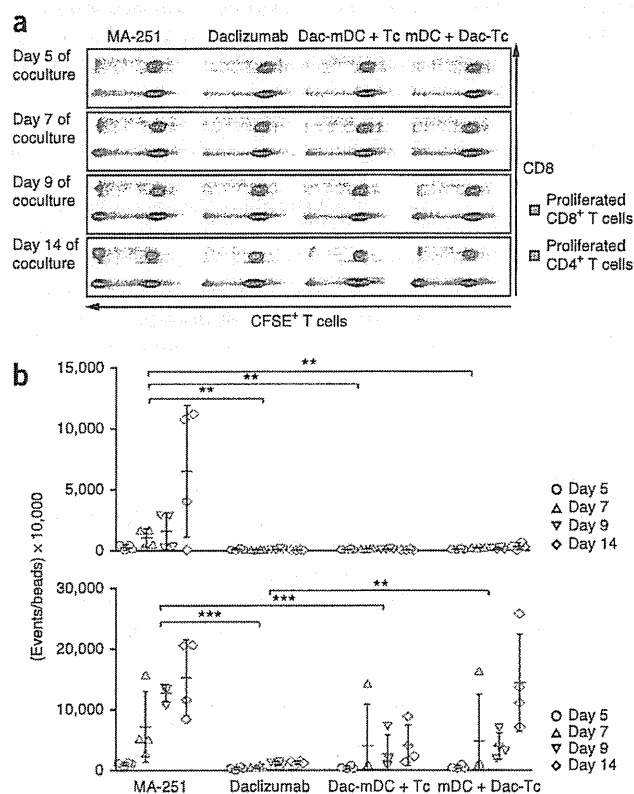


Figure 2 Selective blockade of CD25 on mDCs abrogates T cell proliferation. (a) T cell proliferation, analyzed after 5, 7, 9 and 14 d of coculture, of CFSE-stained T cells (Tc) and mDCs in the presence of $20 \mu\text{g ml}^{-1}$ control antibody MA-251 (first column) or $20 \mu\text{g ml}^{-1}$ daclizumab (second column) added at the beginning of the culture period. Alternatively, mDCs (third column) or CFSE⁺ T cells (fourth column) were pretreated with $20 \mu\text{g ml}^{-1}$ daclizumab for 30 min before coculture. (b) Events of proliferated CD8⁺ T cells (top) and CD4⁺ T cells (bottom) were normalized to allophycocyanin-labeled beads. $n = 4$; ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$. Mean values are shown \pm s.d.

