



◆参考文献◆

- 1) HTLV-I 母子感染予防対策保健指導マニュアル. 平成 22 年度厚生労働科学特別研究事業「ヒト T 細胞白血病ウイルス-1 型 (HTLV-I) 母子感染予防のための保健指導の標準化に関する研究」. 研究代表者: 森内浩幸.
- 2) Nakano, S. et al. Search for possible routes of vertical and horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. *Gann*. 75 (12), 1984, 1044-5.
- 3) Yamanouchi, K. et al. Oral transmission of human T-cell leukemia virus type-I into a common marmoset (*Callithrix jacchus*) as an experimental model for milk-borne transmission. *Jpn. J. Cancer Res.* 76 (6), 1985, 481-7.
- 4) Ando, 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. Gynaecol. Res.* 30 (6), 2004, 436-8.
- 5) 厚生労働科学特別事業: HTLV-I の母子感染予防に関する研究. 平成 21 年度報告書. 研究代表者: 齋藤 滋.
- 6) Hinuma, Y. et al. Adult T-cell leukemia: antigen in an ATL cell line and detection of antibodies to the antigen in human sera. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 78 (10), 1981, 6476-80.
- 7) 厚生省心身障害研究. 成人 T 細胞白血病 (ATL) の母子感染防止に関する研究班. 平成 2 年度報告書. 主任研究者: 重松逸造.
- 8) 厚生労働科学補助金: 新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業. 本邦における HTLV-I 感染及び関連疾患の実態調査と総合対策. 平成 20 ~ 22 年度総合研究報告書. 研究代表者: 山口一成.
- 9) Tajima, K. et al. Epidemiological analysis of the distribution of antibody to adult T-cell leukemia-virus-associated antigen: possible horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. *Gann*. 73 (6), 1982, 893-901.
- 10) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編. “CQ612: 妊娠中に HTLV-I 抗体陽性が判明した場合は?”. 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2011. 東京, 日本産婦人科学会, 2011, 270-2.

【ATLの疫学 現状と課題】

Epidemiology of ATL : Current knowledge and future challenges

岩永 正子

Masako Iwanaga

Key words

HTLV-1 キャリア, ATL, 疫学,
リスクファクター, プロウイルス量

要約

HTLV-1感染者が多い地域は偏在しており、世界的には日本、カリブ海沿岸諸国、南米、など、日本国内では九州、沖縄などである。日本には約108万人のHTLV-1キャリアが存在し、毎年約1100人以上のATLが発症し、毎年約1000人がATLにより死亡している。HTLV-1キャリアからの年間ATL発症率は、1,000人あたり男1~1.5、女0.5~0.7、30歳以上のHTLV-1キャリアにおける生涯ATL発症率は、男4~7%、女2~5%と推定されている。ATL発症のリスクファクターとして、母子間感染、男性、加齢、特定のHLA保持者、免疫低下などの宿主側要因や、感染細胞数の多さを反映する白血球増加、異型リンパ球増加、ウイルス抗体価上昇、可溶性IL-2R上昇などの臨床検査値異常や、HTLV-1プロウイルス量の上昇などが報告されている。しかし、ATL発症のリスクファクターの全容解明にはいたっておらず、遺伝的背景、免疫学的背景、分子生物学的特徴などを含むさらなるエビデンスの集積が必要である。

はじめに

白血病やリンパ腫の原因は大半が不明であるが、成人T細胞性白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma, ATL) は、ヒトT細胞性白血病ウイルス (Human T-cell leukemia virus type I, HTLV-1) の持続感染者 (HTLV-1 キャリア) からのみ発症するウイルス起因性の血液悪性腫瘍である。本稿では疫学的観点

から、HTLV-1 キャリア数、ATLの発症数や死亡数、HTLV-1 キャリアからのATL発症率、発症にかかわるリスクファクターについてこれまでの知見を紹介し、さらに何がまだ未解決の課題として残されているのかを解説する。

1. HTLV-1 キャリアの分布と推計数

世界的にみても日本国内でも、HTLV-1 キャリアの分布は極めて偏在している。日本、カリブ海沿岸諸国、南米、アフリカ中央部、パプアニューギニア、オーストラリアのアボリジニやアフリカのピグミー族、北米および南米の先住民、イランの一部の地域などが、HTLV-1感染者の割合が高い地域として知られている (図1)¹⁾。日本国内でHTLV-1感染者の割合が高い地域は、九州、沖縄、四国や紀伊半島の海岸線地域などであるが、東北や北陸の一部の海岸線地域、北海道の一部の地域でも割合が高いことが報告されている²⁾。HTLV-1感染者の地域偏在の原因についてはよくわかっていない。民族移動などの人類学的歴史的背景が考えられている。HTLV-1は3つの遺伝子型、コスモポリタン型、中央アフリカ型、メラネシア型に分けられるが³⁾、日本のHTLV-1はコスモポリタン型に属する。コスモポリタン型はさらにA~Eの5つのサブタイプが知られており、日本のHTLV-1はAとBである⁴⁾。HTLV-1の遺伝子型による関連疾患の発症頻度の違いは報告されていない。

世界全体のHTLV-1感染者数は1000~2000万人と推定されているが、推定根拠が不明で正確な数は明ら

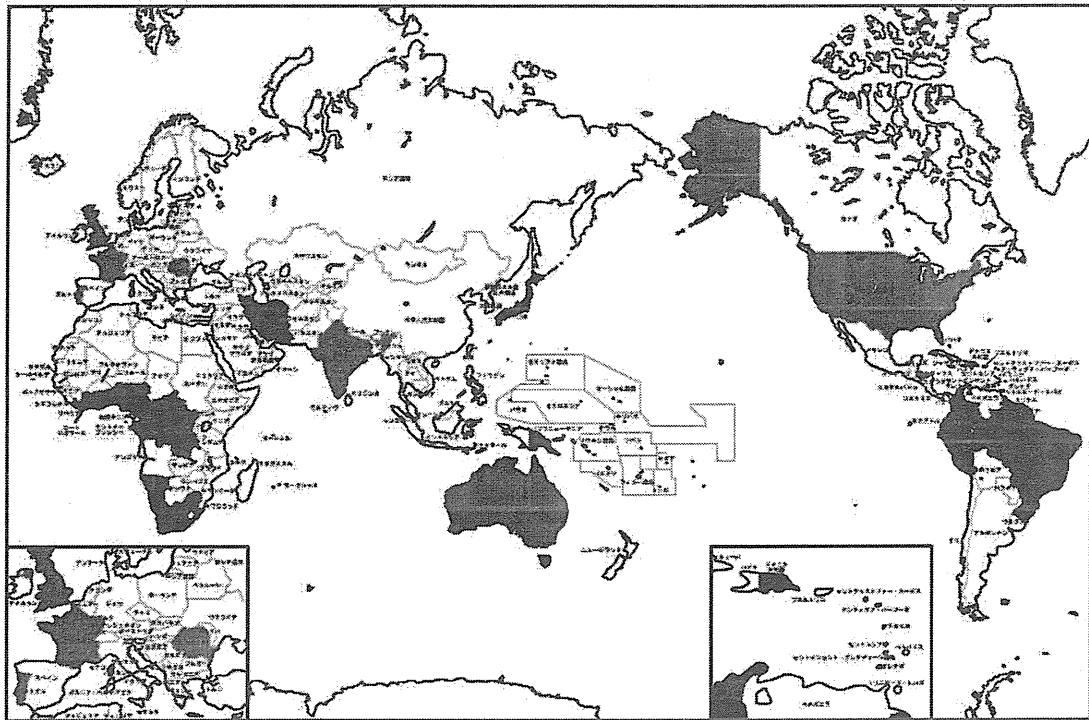


図1 HTLV-1感染者の世界分布

文献より引用改変。黒塗りはHTLV-1感染者率1-5%、灰色は1%以下を示す。

かではない。日本全体のHTLV-1感染者数把握は、厚生労働省班研究として全国の初回献血者における地域別・年齢別HTLV-1抗体陽性率の結果と人口動態統計資料をもとに1988年と2008年に実施された。1988年の報告では、1988年単年の献血者の抗体陽性率を用いて日本全体のHTLV-1感染者数は約120万人と推定されたが²⁾、HTLV-1感染者のほとんどが九州、沖縄、に集中しており、かつ若年者の陽性率が極めて低いことより、日本におけるHTLV-1感染者数は将来自然減するものと予測されていた。しかし、2006-2007年の献血者の抗体陽性率を用いた2008年の報告では、日本全体のHTLV-1感染者数は約108万人と推定され³⁾、この20年間日本におけるHTLV-1感染者数はほとんど減少しておらず、1988年と比べ2008年では、九州・沖縄の感染者数は減少し、大都市圏の感染者数が増加していたことが判明している(図2)³⁾。

一般にHTLV-1感染の大半は新生児期の母乳によって感染し、出生年代の母乳哺育方法や家族構成の違いが影響し、HTLV-1感染率は年齢が高い(出生年が早い)ほど高い。また成人期以降は、女性の感染率が男性より上回るため、夫婦感染ルートによる感染率増加が示唆されている。ちなみにATL発症率は男性が

高く、HAM/TSP発症率は女性が高い。

2. ATLの発症数と死亡数

ATL患者の地域分布はHTLV-1感染者の分布とほぼ等しいため割愛する。日本全体のATLによる年間死亡実数は、厚生労働省人口動態統計によると、1999年から2010年まで毎年ほぼ一定で約1000人である。しかし日本全体のATL発症実数は、人口動態統計では報告されていない。全国T・Bリンパ系腫瘍研究グループは日本全体のATL発症実数を把握するために、1988年から1999年まで基幹病院を対象としたATL全国実態調査を行い、日本におけるATLの年発症数は約700例と推定した⁶⁾。しかし2010年に実施された厚生労働省班研究の報告では、年発症者数は約1100人と推定されている⁷⁾。両者の発症数の違いは研究方法の違いによると思われる、日本全体の年間発症数は年間死亡数より1-2割ほど多いと推測されるが、正確な発症数は不明である。ATLの診断時年齢の平均値は、1990年調査時58.3歳、1999年調査時61.1歳、2009年調査時66.0歳としだいに高齢化していることが判明している⁷⁾。

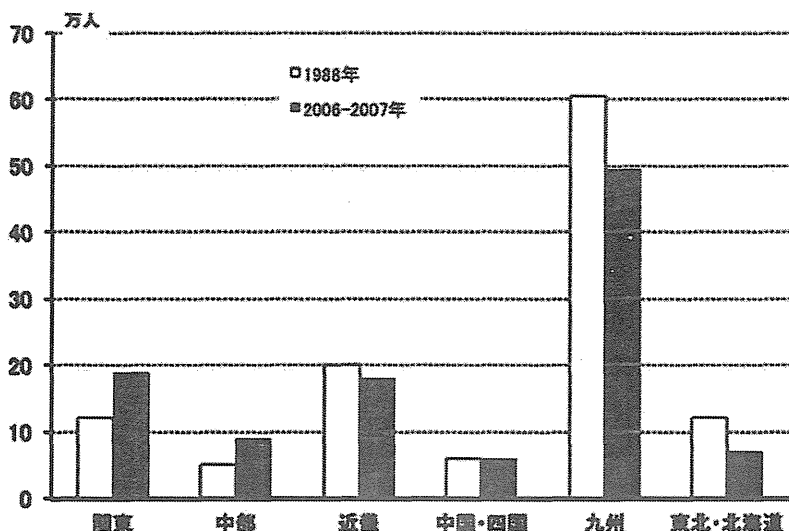


図2 日本におけるHTLV-1感染者数の推計値の地域別分布

文献より引用改変。白カラムは1988年当時のHTLV-1感染者推計数を、黒カラムは2008年当時のHTLV-1感染者推計数を示す。

地域がん登録を行っている一部の県や市では、より詳細なATLの発症実数と人口10万人あたりの発症率が毎年報告されている。HTLV-1キャリアが多い長崎県がん登録の報告では、2000-2007年のATLの発症実数は、毎年男性51～65人、女性30～62人、2007年の県内粗罹患率は10万人あたり男性9.1、女性6.8であり、男性の発症率は同年の白血病罹患率(男性9.7、女性3.9)とほぼ肩を並べている。

3. HTLV-1キャリアからのATL発症率とリスクファクター

四国宇和島市(人口290,464, HTLV-1感染率; 男5.4%, 女8.3%)の調査研究では、30歳以上のHTLV-1キャリア10万人あたりのATL発症率は男性145、女性55.2、HTLV-1キャリアの生涯ATL発症率は男性6.9%、女性3.0%と推計されている⁸⁾。長崎県の某諸島(人口26,870人, HTLV-1感染率; 男14.3%, 女17.9%)の調査研究では、30歳以上のHTLV-1キャリア10万人あたりのATL発症率は男性137.7、女性57.4、HTLV-1キャリアの生涯ATL発症率は男性6.6%、女性2.1%と推計され⁹⁾、宇和島の結果とほぼ同じである。その他の報告も含め、HTLV-1キャリア1,000人あたり年間ATL発症率は男性1～1.5、女性0.5～0.7、30歳以上のHTLV-1キャリアにおける生涯ATL発症率は男性4～7%、女性2～5%と推定されている。このようにATLは一部のHTLV-1キャリアからしか発症せず、大半のキャリアは無症状で過ごし「無症候性HTLV-1キャリア」と呼ばれている。

ATL発症にかかわるリスクファクターとしてこれまで報告されてきたさまざまな因子を表1にまとめる。母子間感染、男性、加齢、特定のHLA保持者、免疫の状態などの宿主側の要因や、感染細胞数の多さを反映する白血球増加、異型リンパ球増加、ウイルス抗体価上昇、可溶性IL-2R上昇などの臨床検査値の異常や、HTLV-1プロウイルス量の上昇などが報告されている。特にHTLV-1プロウイルス量はダイレクトに感染細胞数を反映していると考えられ、HTLV-1プロウイルス量の増加はキャリア状態からATL進展への重要なマーカーと考えられている¹⁰⁾。しかし、HAM/TSPへ進展するキャリア症例でもHTLV-1プロウイルス量は高く、HTLV-1プロウイルス量の増加がATL進展にかかわる役割については未解明な部分が残っている。HTLV-1キャリア実数は女性が多いが、ATL発症率は男性が高く、一方HAM/TSP発症率は女性が高いこと、プロウイルス量が高値の無症候性キャリアが存在すること、ATL発症者には糞線虫感染者が多いこと、免疫抑制剤投与中のHTLV-1キャリアから高率にATLが発症したという報告があることなどから、キャリアの免疫状態がATL発症を制御している可能性が示唆されている。

4. 今後の課題

ATLは予後不良の血液悪性腫瘍であることから、発症予防や早期治療という戦略のためには、キャリアの中でATLを発症するリスクファクターを明確にし、発症のハイリスクグループを同定することが重要な課題である。しかし、どのようなHTLV-1キャリアが発症しやすいか、あ

表 日本人 HTLV-1 キャリアから ATL 発症に関わるリスクファクターのまとめ

宿主の感受性

乳児期の母子感染
50歳以上の到達年齢
男性
HLA-A*26, HLA-B*4002, HLA-B*4006, HLA-B*4801
糞線虫 (*Strongyloides stercoralis*) 感染
免疫力低下

ウイルス感染量

HTLV-1 プロウイルス量の増加 (100 PBMCs 中 4 コピー以上)

臨床検査マーカー

sIL-2R の上昇 (500 U/mL 以上)
抗 HTLV-1 抗体 titer の上昇 (1,024 倍以上)
末梢血異常リンパ球の増加 (0.6% 以上)
抗 Tax 活性低下
白血球数の増加 (9,000/ μ L 以上)
単クローン性感染細胞の増加
細胞表面マーカー発現の異常 (CD26 発現の低下)

ATL = adult T-cell leukemia = 成人 T 細胞性白血病

HTLV-1 = human T-cell leukaemia virus type 1 = ヒト T 細胞性白血病ウイルス

HLA = human leukocyte antigen = ヒト白血球抗原

PBMC = peripheral blood mononuclear cell = 末梢血単核球細胞

sIL-2R = soluble interleukin-2 receptor = 可溶性インターロイキン 2 レセプター

さまざまな文献からの拾い上げ

るいは宿主側から見た ATL 発症のリスクファクターは何かということについては全容解明にはいたっていない。遺伝的背景, 免疫学的背景, 分子生物学的特徴などを含む HTLV-1 キャリアの大規模コホート調査などを行い, ATL 発症のリスクファクター解明についてさらなるエビデンスを積み重ねる必要がある。

参考文献

- Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene*. 24:6058-68, 2005.
- Tajima K. The 4th nation-wide study of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATL) in Japan: estimates of risk of ATL and its geographical and clinical features. The T- and B-cell Malignancy Study Group. *Int J Cancer* 45:237-43, 1990
- Koralnik IJ, Boeri E, Saxinger WC, Monico AL, Fullen J, Gessain A, Guo HG, Gallo RC, Markham P, Kalyanaraman V, Hirsch V, Allan J, Murthy K, Alford P, Slattery JP, O'Brien SJ, Franchini G. Phylogenetic associations of human and simian T-cell leukemia/lymphotropic virus type I strains: evidence for interspecies transmission. *J Virol* 68:2693-707, 1994.
- Miura T, Fukunaga T, Igarashi T, Yamashita M, Ido E, Funahashi S, Ishida T, Washio K, Ueda S, Hashimoto K, Yoshida M, Osame M, Singel BS, Zaninovic V, Cartier L, Sonoda S, Tajima K, Ina Y, Gojobori T, Hayami M. Phylogenetic subtypes of human T-lymphotropic virus type I and their relations to the anthropological background. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:1124-7, 1994.
- Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol* 84: 327-335, 2012.
- T・B リンパ系腫瘍研究グループ. 第9次成人 T 細胞白血病/リンパ腫 (ATL) 全国実. 態調査の報告. 癌の臨床 47: 341-357, 2001.
- 山田恭暉, 跡上直, 長谷川寛雄, 上平憲, 早田みどり, 佐竹正博, 山口一成. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 全国調査. 臨床血液 52:1765-1771, 2011.
- Kondo T, Kono H, Miyamoto N, Yoshida R, Toki H, Matsumoto I, Hara M, Inoue H, Inatsuki A, Funatsu T, Yamano N, Bando F, Iwao E, Miyoshi I, Hinuma Y, Hanaoka M. Age- and sex-specific cumulative rate and risk of ATLL for HTLV-I carriers. *Int J Cancer* 43:1061-104, 1989.
- Arisawa K, Soda M, Endo S, Kurokawa K, Katamine S, Shimokawa I, Koba T, Takahashi T, Saito H, Doi H, Shirahama S. Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int J Cancer* 85:319-324, 2000.
- Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaru K, Koh KR, Ogata M, Kikuchi H, Sagara Y, Uozumi K, Mochizuki M, Tsukasaki K, Saburi Y, Yamamura M, Tanaka J, Moriuchi Y, Hino S, Kamihira S, Yamaguchi K, for the Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development investigators. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 116:1211-1219, 2010.

7 HAM(HTLV-1 関連脊髄症)

山野嘉久

1 疫学

ヒトTリンパ球向性ウイルス1型(HTLV-1)関連脊髄症(HAM)は、脊髄の慢性炎症による進行性の錐体路障害を特徴とする。HTLV-1感染者は全国で約110万人存在するが、その約0.3%がHAMを発症し、日本での患者数は約3,000名。現在、HAM患者登録サイト(<http://hamtsp-net.com>)がある。

HTLV-1は成人T細胞白血病も起こすことがあるがその合併は稀である。

2 診断

HAMは、早期の診断と治療介入がきわめて重要で、病気を見逃さない注意が必要である。表のような症状の患者を診たら、ぜひHAMを思い浮かべてほしい。症状の特徴から整形外科や泌尿器科を受診するケースも多いが、HAMを疑ったらすぐに神経内科医に紹介してほしい。

痙性対麻痺を呈しHAMの可能性が考えられる場合、血清中の抗HTLV-1抗体の有無をEIA法またはPA法でスクリーニングし、陽性の場合はウエスタンブロット法で確認、感染を確定する。感染が確認されたら髄液検査を施行し、髄液の抗HTLV-1抗体が陽性の場合、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、視神経脊髄炎などを鑑別したうえで、HAMと確定診断する。

3 検査

髄液検査では細胞数増加(単核球優位)を約3~4割に認め、ネオプテリン(保険未承認、外注測定可)の増加を約8割に認める。細胞数よりネオプテリンの方が脊髄炎症の程度を把握するうえで感度に優れており、また細胞数やネオプテリンの値は病勢と相関が高く、治療方針決定や治療効果判定に有用である。MRIでは胸髄萎縮がしばしば認められ、発症早期にT2強調での髄内強信号が認められる場合がある。

表 HAMの初期症状

何となく歩きにくい、両下肢のつっぱり感、足がもつれる、つまずく、走ると転びやすい、などの歩行障害に関する症状
排尿障害や便秘も早期から自覚されることが多く、尿閉や頻尿、くり返す膀胱炎で泌尿器科を受診しHAMと診断されることもある
稀に、持続する両下肢のしびれ感、痛みなどを早期から認めることがある

4 経過

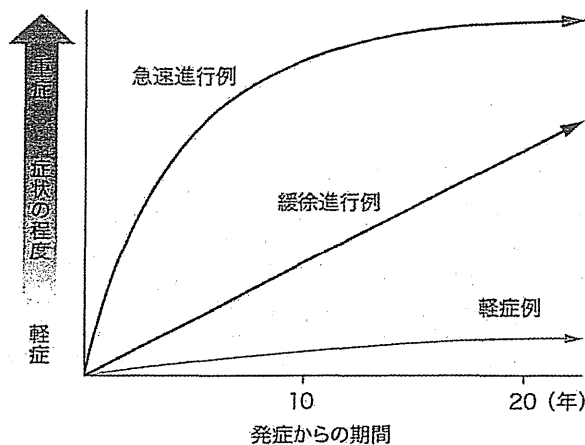
HAMは10～20年の経過で歩行不能になる場合が多いが（緩徐進行例）、時に数カ月～2年以内で歩行不能になる例（急速進行例）もあり、重症例では両下肢の完全麻痺、軀幹の筋力低下による座位保持不能で寝たきりとなる例もある。一方、歩行障害が軽度のまま数十年以上症状の進行が乏しい例（軽症例）もある（図）。このように、HAMの経過には個人差が大きいですが、その経過は脊髄炎症の程度を反映している場合が多く、病勢の把握は治療方針を決定する指標となる。

5 治療

HAMは病勢に応じた治療が必要である。発症後数カ月単位で階段昇降や歩行に補助が必要となるような急速進行例は、髄液の細胞数やネオプテリンも高く、ステロイドパルス療法とその後の内服療法が有効の場合がある。また症状が緩徐に進行し、髄液所見が炎症活動期と判断される慢性進行例では、ステロイド少量内服やインターフェロン α 療法が有効の場合がある。ほとんど進行が認められず髄液所見もおとなしい軽症例は、これら治療薬の必要性に乏しく、排尿・排便障害や痙性に対する対症療法や継続的なりハビリをしながら経過観察が推奨される。また、常に副作用を念頭におき、症状の進行具合や髄液所見を参考に、できるだけ減量や中止の可能性を検討する。特にステロイド性骨粗鬆症には注意が必要で、ガイドライン¹⁾に基づいた対応が求められる。

6 合併症の治療

HAM患者は多彩な合併症を伴う。排尿障害に関しては、適切な治療薬の選択や間欠的自己導尿を行うことによりADLが大きく改善するので、泌尿器科医と連携した対応が望まれる。痙性に対しては、その程度に応じて抗痙縮薬の量を調整する。下肢の激しい疼痛を伴う場合は、神経障害性疼痛治療ガイドライン²⁾に基づいた対応が推奨される。その他、便秘、褥瘡、



図● HAMの臨床経過の特徴

ブドウ膜炎や肺胞炎などを伴うこともあり、全身検索も忘れてはならない。これら合併症のコントロールや継続的なリハビリは、患者の日常生活を維持するうえできわめて重要であり、他科と連携しながらきめ細かな治療を行う必要がある。

文献

- 1) Nawata, H. et al : Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). J Bone Miner Metab, 23 : 105-109, 2005
- 2) 「神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン」(日本ペインクリニック学会神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン作成ワーキンググループ 編), 真興交易医書出版部, 2011
- 3) 山野嘉久ら : 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—, 日本臨床, 70 (4) : 705-713, 2012

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、進行性の痙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

0047-1852/12/¥60/頁/JCOPY

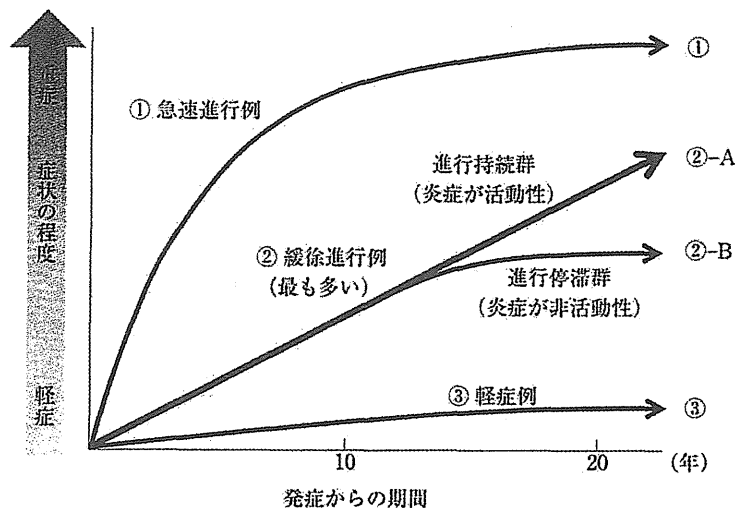


図1 HAMの臨床経過の特徴

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

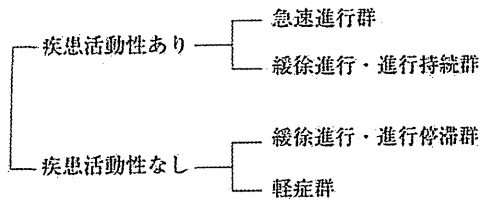


図2 HAMの病型分類(案)

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、比較的落ち着いて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⁵⁾。

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

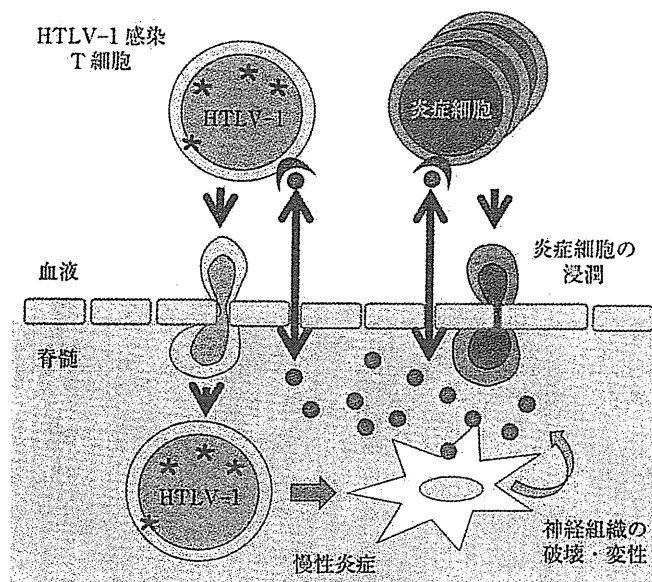


図3 HAMの病態

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²⁾。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⁹⁾、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ロン・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 ⁸⁾	オープン	プレドニゾン	60-80mg 隔日 2カ月 10mg/月で減量 4カ月 5mg 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	メチルプレドニゾン	500mg×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	プレドニゾン	1-2mg/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>)	髄液ネオプテリン減少
				メチルプレドニゾン	500mg-1g×3 days		10	60%	急速進行型が対象
				インターフェロンα	3MU/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	0.3MU/day×28 days	8週間	15	7.1%	副作用(4/15)
					1MU/day×28 days		17	23.5%	副作用(5/17)
					3MU/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	6MU/day×14 days 後 6MU/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	3MU/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 300mg+ 3TC 150mg 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	245mg/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チョン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、通常の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¹⁷⁾、tenofovirを用い

たパイロット試験¹⁸⁾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ため、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¹⁹⁾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、最近では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チョン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。

綜
説

圖文 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.

性感染症 - 診断・治療

HTLV-1 感染

岡山 昭彦

I. ヒト T リンパ向性ウイルス
1 型 (HTLV-1)

HTLV-1 は1981年、米国の Gallo, 本邦の 日沼らによって発見された C 型レトロウイルスである¹⁾。HTLV-1 によって引き起こされる主な疾患として成人 T 細胞性白血病 (ATL) や HTLV-1 関連脊髄症 (HAM), HTLV-1 関連ぶどう膜炎 (HU) がある¹⁾。感染の主なターゲットは CD4 陽性 T リンパ球であるが、フリーのウイルス粒子による感染効率は極めて低く、感染細胞と非感染細胞が直接接触することにより新規感染が成立する。このような機会は自然界では母子間、配偶者間などの男女間等に限定されている。細胞-細胞間接触により HTLV-1 に感染したリンパ球では逆転写酵素により相補的 DNA が形成される。この相補的 DNA はリンパ球のゲノム DNA に組み込まれ、プロウイルスとなる。ヒトからヒトに感染するウイルスであるにもかかわらず、HTLV-1 の感染力が非常に弱いために浸淫地域は限られている。世界における HTLV-1 感染者は約2,000万人という推測がある。主な浸淫地域は日本、カリブ海沿岸諸国、南米、南-中央アフリカ、メラネシア、パプアニューギニアなどである。これらのサブグループはおおよそ、そのウイルスキャリアの居住地と一致しており、民族やヒトの移動といった人類学的背景を反映したものと考えられる。本邦においては1980年代の疫学研究により全国の感染者は120万人と推測され、九州、沖縄を中心とした西南日本に高頻度であることが示された。この調査の時点では感染者 (キャリア) 数はその後減少すると予想されていたが、約20年後の2007年に行われた疫学調査による全

宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野

国の推定キャリア数は108万人であり、当初予想されたよりもあまり減少していないことが判明した²⁾。さらに地域的な広がりとして西南日本におけるキャリア数は減少傾向であるのに対して、関東、中部圏などの都市部においては相対的に増加傾向にあることも示された。

II. 無症候性キャリアと疾患

HTLV-1 の新規感染では、感染初期に発熱やリンパ節腫脹など HIV 初感染で見られるような症状は報告されておらず、抗体陽性の無症候性キャリアとなる。抗体陽転直後の末梢血液単核細胞中の感染細胞の割合は (1 個の細胞にプロウイルス 1 コピー感染していると仮定すると) 0.1%以下と少ないものから10%以上まで個体により1,000倍以上の大きな差がある。このような状態の感染者に症状はないが、末梢血液スミアにおいては異型な核を有するリンパ球がみられることがある。キャリアの95%は生涯無症候性であるが、一部のキャリアから ATL や HAM, HU 等の発症がみられる。

1. ATL

ATL は高月らによって1977年に報告された疾患であり、HTLV-1 感染 T リンパ球がモノクローナルに増殖し、腫瘍化したものである。キャリアからの ATL 生涯発症率は約 2~5% と推測されており、ATL 患者のほとんどは母児間感染により乳児期以前に感染し、通常50年以上の潜伏期間をへて発症するものと推測されている。最近の疫学調査では平均発症年齢は67歳とされている。キャリアが女性に多いのに対して、ATL 患者は男性にやや多い。日本全体で年間約1,000例の患者死亡があるとされている。ATL の主な症状、所見は、発熱、倦怠感、リンパ節腫大、皮疹、肝脾腫などであり、末梢

血液に特徴的な花弁状の核を有する白血病細胞を認める。白血病細胞にはHTLV-1プロウイルスがモノクローナルに組み込まれており、これをサザンブロット法により検出することによって確定診断することができる。主な合併症として高カルシウム血症や日和見感染症がある。ATLは抗がん剤多剤併用化学療法に抵抗性であり、易感染性のためもあって予後不良な疾患であるが、骨髄移植の併用やCCR4に対する抗体療法など新たなATLの治療法の開発が進められている。

2. HAM

1986年に納らがHTLV-1キャリアの一部が慢性進行性の痙性脊髄麻痺を示すことを見出し、新しい疾患単位、HAMとして報告した。ほぼ同じころカリブ海沿岸で同様の症状とHTLV-1感染との関連が示され、熱帯性痙性麻痺 tropical spastic paraparesis として報告されていたため、HAM/TSPと呼ばれることもある。本邦での正確な患者数は把握されていないがキャリア約1,000人にひとり程度存在するとされており、ATLと異なって若い年齢層にも発症する。平均発症年齢は45歳であり、男女比も1:2と女性に多い。HTLV-1の感染経路としては母子間、配偶者間、輸血のどの経路からも発症する。輸血による症例は、血液センターにおけるHTLV-1のスクリーニング開始以降見られなくなった。症状としては、慢性進行性の痙性脊髄麻痺が主体で膀胱直腸障害を伴うことが多い。治療としては、ステロイド剤により臨床症状の改善が認められる症例があり、またインターフェロンも有効であることが判明し保険適応にもなっている。

3. HU

1992年に望月らにより提唱された疾患で本邦における頻度はキャリア1,000人に対して1~2人と報告されている。男女比は1:2と女性に多く、家族内発症の報告がみられる。片眼または両眼のブドウ膜炎で、症状は霧視、飛蚊症、視力低下などである。治療としてはステロイドの局所または全身投与が行われよく奏効するが、半数が再発するといわれている。

4. そのほかの疾患との関連

上記の疾患の他にHTLV-1高浸淫地域において関節炎、膠原病、肺病変、皮膚疾患など

種々の慢性炎症疾患と本ウイルスとの関連が示唆されている。

III. HTLV-1 感染症の診断

HTLV-1キャリアは抗体陽性であり陰性化することはないと考えられているため、HTLV-1感染のスクリーニングには抗体が測定される。スクリーニング法としては酵素免疫法や粒子凝集法が一般的に用いられるが、偽陽性があるため、陽性の場合にはウエスタンブロット法あるいは蛍光抗体法など他の方法による確認が必要になる。抗体陽性であればHTLV-1キャリアと診断される。ウイルスそのものの分離同定は日常の臨床検査では行われず、HTLV-1そのものの検出にはウイルス遺伝子の検出をPCR法により行うが、いまだ研究的な検査であり、保険適応になっていない。

IV. HTLV-1の感染経路(表1)

前述したように、ヒトからヒトへのHTLV-1新規感染の成立にはキャリアの感染細胞が非感染者の体内に入り、細胞間接触が起こることが必要である。疫学的にも、感染が基本的には家族内で成立することが強く示唆されている³⁾。

家族内感染が主な感染経路であるため、地域における感染率は隣接する地域、市町村単位であっても大きく異なる。このため周囲との交通の不便な離島や集落単位で陽性率の高い地域がある。このような地域における1980年代の研究では、感染率は年齢が高いほど高く、また特に中年以降において女性が男性よりも高いことが示された(図1)。年齢が高くなるほど感染率が高い理由としては2つ考えられる。ひとつは出生コホート効果とよばれるもので、年齢が高い人たちの陽性率が高いのは、その人々が出生した時代における感染率(おそらく母児感染の頻度)が高かったことを反映したというものである。もうひとつの考え方は後述するように配

表1 HTLV-1感染経路と頻度

1. 母子感染	
母乳による感染	20%前後
それ以外(経産道?)	2~3%
2. 配偶者間感染	不明であるが男性から女性の頻度が高い
3. 輸血による感染	1986年以降なし

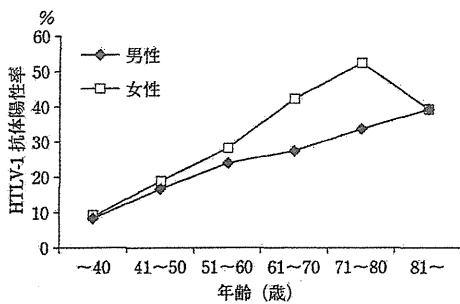


図 1 HTLV-1 高浸淫地域における年齢男女別抗体陽性率

偶者間の新規感染のため一定の年齢以降の感染率が高くなるというものである。

1. 母子感染

HTLV-1の母子感染については、疫学的、実験的な結果から主な経路は母乳を介したものであることが判明した。ATLは母子間感染により乳児期に感染したキャリアから発症すると考えられているため、母乳を介した母子感染を遮断し、ATLを主とする将来のHTLV-1関連疾患の発症を予防しようとする試みが行われてきた。すなわち抗体が陽性と判明した妊婦のなかで、母乳を与えないことに同意したキャリア母親には出産後母乳分泌抑制剤が投与され児の人工栄養が行われた。この結果、キャリア母親から出生した児の感染率は、6ヵ月以上の母乳栄養で20.5%であるのに対して、人工栄養では2.4%と有意に低下することが示された⁴⁾⁵⁾。

2. 性行為に伴う感染

HTLV-1の配偶者間感染については、配偶者間でのHTLV-1陽性の一致率が高く、とくに年齢の高い夫婦ほど配偶者両者ともHTLV-1が陽性となる率が高いことが判明している。またHTLV-1キャリアの陰性の配偶者（たとえば夫が陽性で妻陰性）を長期にフォローすると、陰性であった配偶者の抗体陽転化が一定の割合で生じる（妻が陽性になる）⁶⁾⁷⁾。さらにこのようなケースにおける両者のウイルスの遺伝子配列を比較すると同一であることから、配偶者間感染が証明されている⁸⁾。感染は女性から男性においても成立しうるが、男性から女性において頻度が高い。このことは疫学的に、HTLV-1抗体陽性率が中年以降において女性のほうが男性よりも高いという事実と合致している。配偶者間感染が性行為に伴って起こることについて

の直接的な証拠はない。しかし、HTLV-1陽性男性の精液に感染性が証明されていることや⁹⁾、このウイルスの感染には細胞間接触が必要なことを合わせて考えると、性行為に伴っての感染が最も考えやすい。成人における配偶者感染によってATLが発症したという明らかな報告はないが、完全に否定されたわけではない。また成人における感染においてもHAMやHU等のHTLV-1関連疾患の発症は認められている。母子感染においては母乳哺育遮断という感染防止の方法論が確立されているが、性行為感染においてはこのような感染防止法として確立したものはないのが現状である。

V. HTLV-1 感染症への対策

前述したように、母子感染については母乳を介した感染の遮断により感染率を大幅に減少させることに成功している。しかしながら、母乳感染遮断の介入を行った場合にも2~3%程度の児に感染が成立することが判明しており、母乳遮断のみによる母子感染防止には課題が残る。今後の可能性のひとつとしてワクチンによる感染予防法の開発がある。これが実現すれば、現在全く対策のない配偶者間感染や医療機関における針刺し事故などの対策においても福音となると思われる。HTLV-1感染に対するワクチン開発も基礎研究レベルでは開始されており、今後さらなる発展が期待される。また新たな感染を予防することに加えて、現在国内に108万人いると考えられているHTLV-1キャリアについてはHTLV-1関連疾患発症予防法や治療法の開発が必要である。これまでの研究から、感染細胞数の多いキャリアからHTLV-1関連疾患が発症することが判明しており¹⁰⁾、今後キャリアのウイルス量を減らす方法が開発されれば、HTLV-1関連疾患の発症防止に大きく貢献できる可能性がある。

2010年に国において「HTLV-1総合対策」が取りまとめられ、HTLV-1感染予防、相談支援、医療体制の整備、啓発・情報提供、研究開発の推進が重点施策として挙げられており、今後の発展が期待されている。

ま と め

本ウイルスが発見されて30年が経過し、ウイ