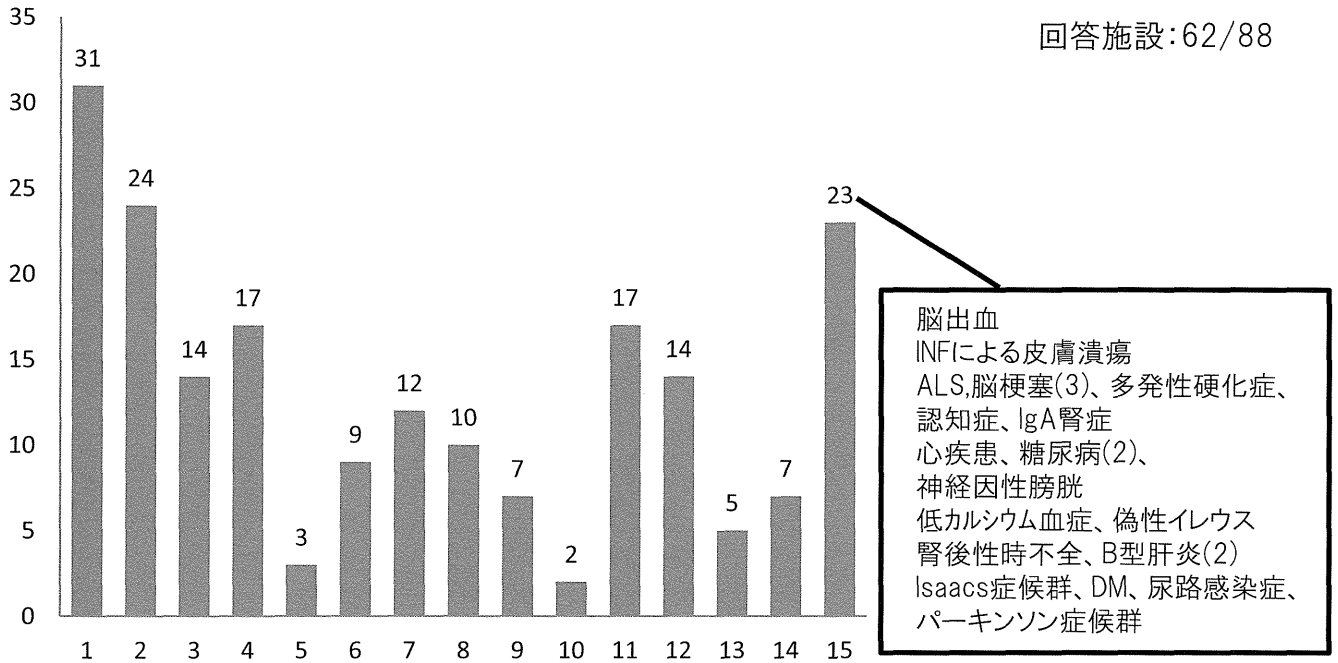


3 経験した合併症について(複数可)

- ① 肺障害 ② 関節症 ③ 筋炎 ④ シェーグレン症候群 ⑤ 橋本病 ⑥ ATL ⑦ ブドウ膜炎 ⑧ C型肝炎
 ⑨ 帯状ヘルペス ⑩ 単純ヘルペス ⑪ 骨折 ⑫ 褥そう ⑬ 下肢深部静脈血栓 ⑭ 関節リウマチ ⑮ その他

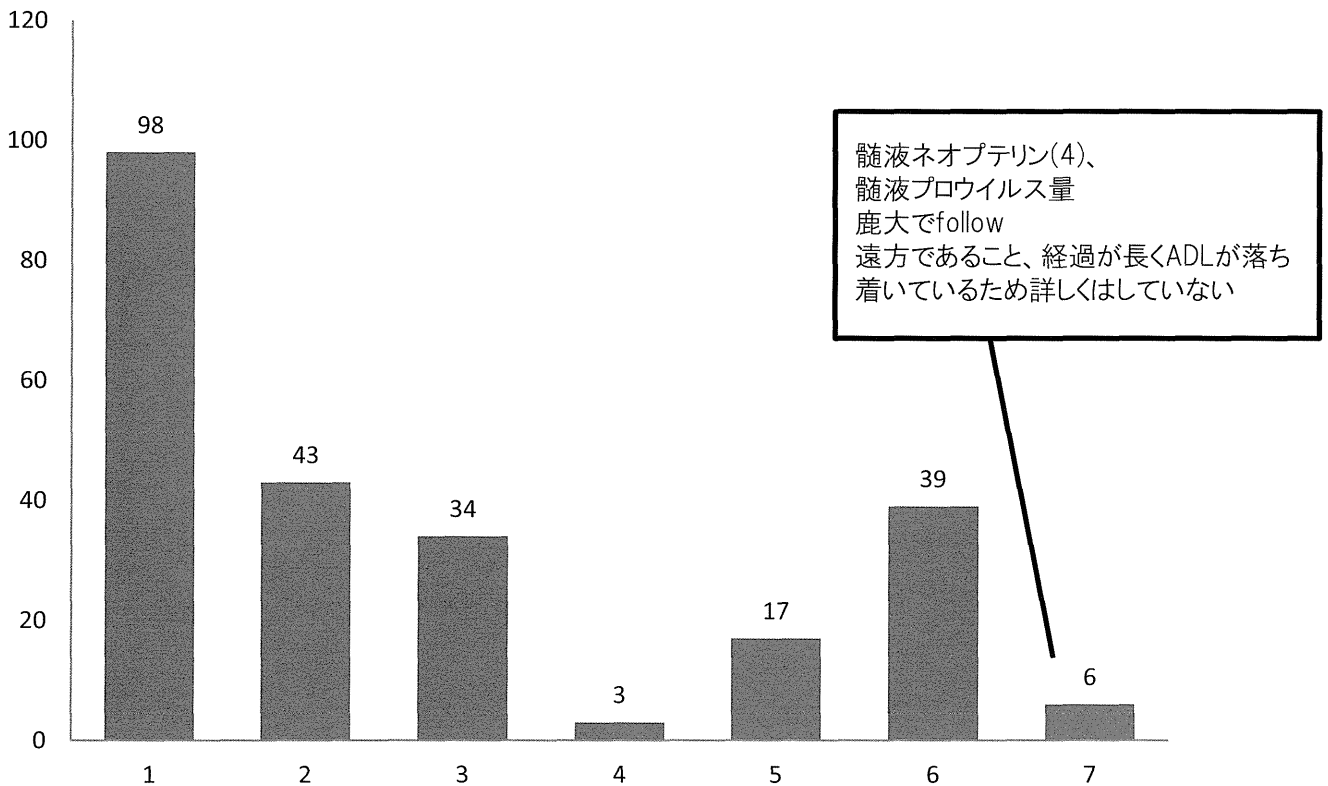
回答施設:62/88



4 HAMの活動性の目安は何ですか(複数可)

- ① 臨床症状 ② 髄液所見 ③ 髄液抗HTLV-1抗体価 ④ 血清MMP-3 ⑤ 血清可溶性IL2レセプター
 ⑥ 末梢血HTLV-1プロウイルス量 ⑦ その他

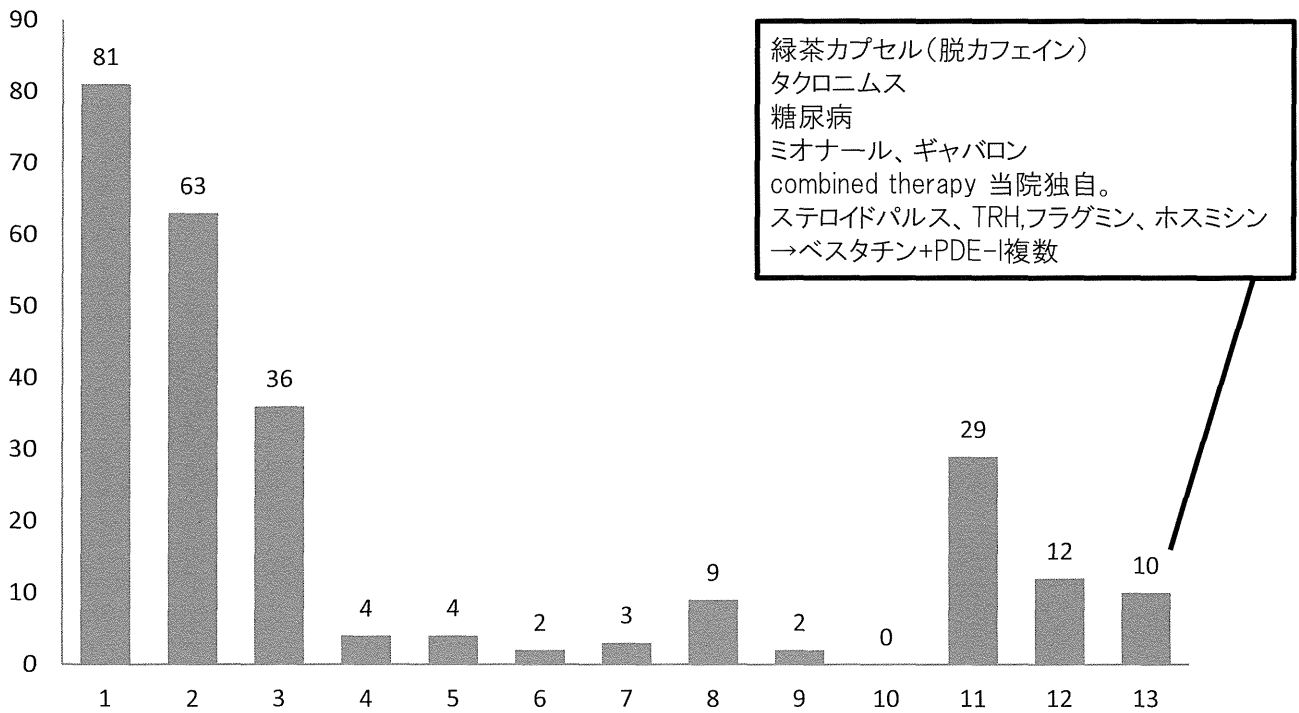
回答施設:104/110



5 活動時の治療法を教えてください(複数可)

- ① ステロイドパルス ② ステロイド内服治療 ③ インターフェロンα ④ サラゾピリン ⑤ エリスロマイシン
 ⑥ 血漿交換 ⑦ 乳酸菌カゼイン菌シロタ株800億個飲用 ⑧ ビタミンC大量 ⑨ ミノマイシン ⑩ フコイダン
 ⑪ リハビリテーション ⑫ 自己導尿 ⑬ その他

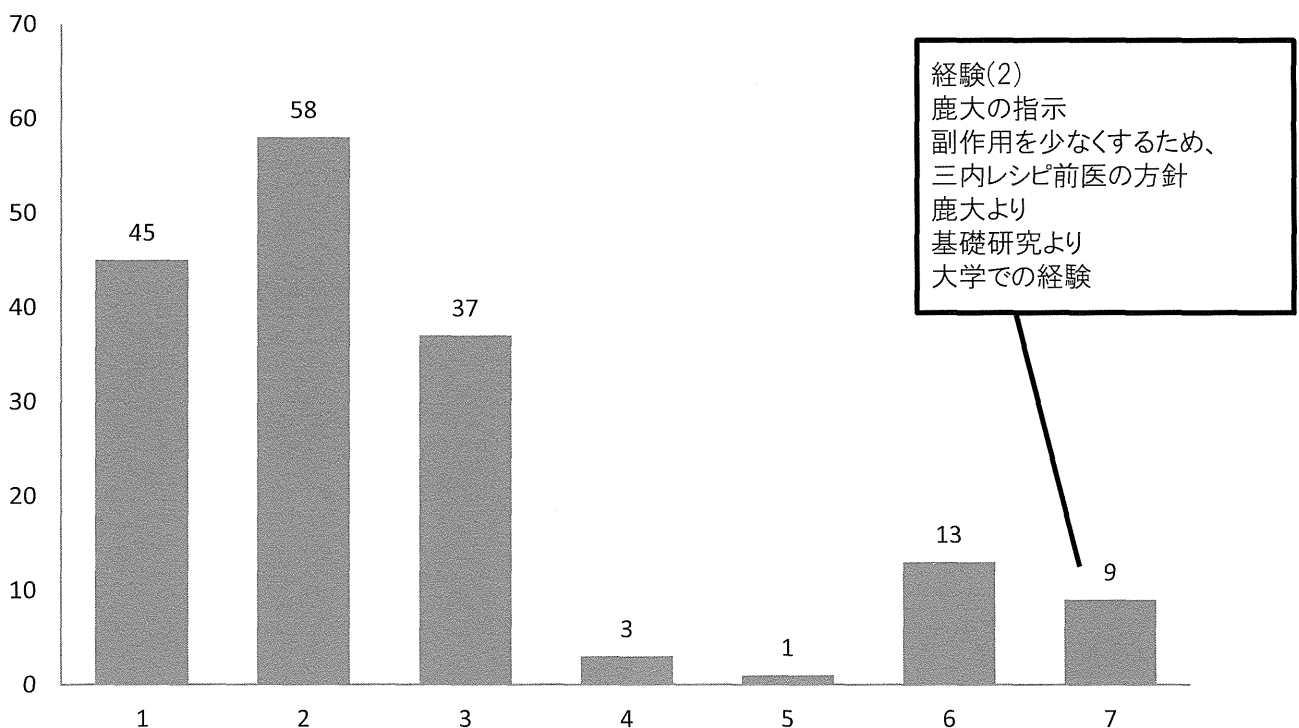
回答施設:104/110



5.2 選んだ理由を教えてください(複数可)

- ① 保険で通っているため ② 雑誌・文献・本をみて ③ 学会・研究会を聞いて ④ セカンドオピニオンより
 ⑤ 患者様にいわれて ⑥ 特になし ⑦ その他

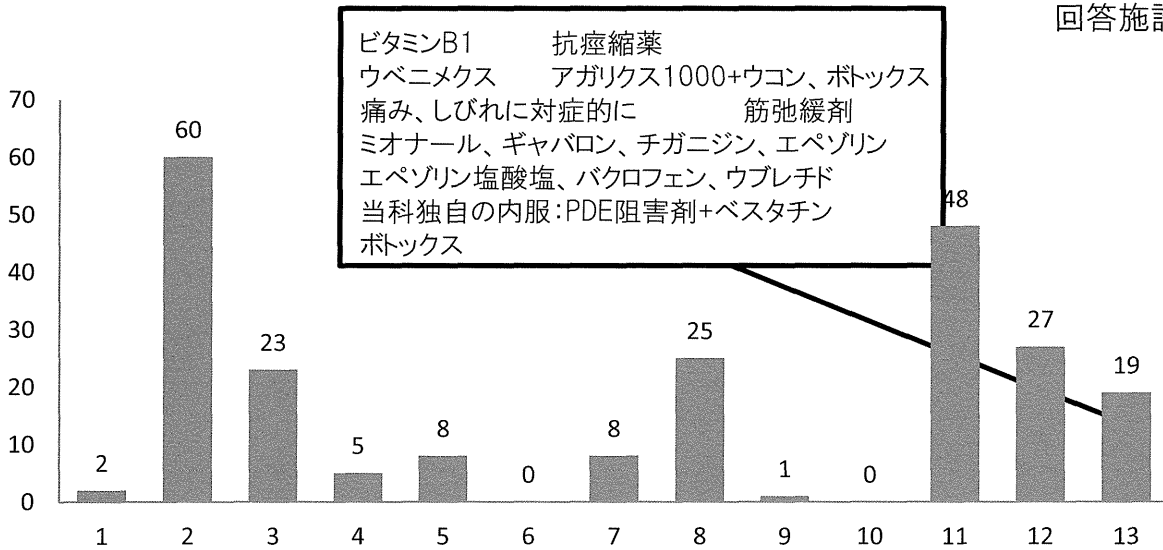
回答施設:102/110



6 非活動時の治療法を教えてください(複数可)

- ① ステロイドパルス ② ステロイド内服治療 ③ インターフェロンα ④ サラゾピリン ⑤ エリスロマイシン
 ⑥ 血漿交換 ⑦ 乳酸菌カゼイン菌シロタ株800億個飲用 ⑧ ビタミンC大量 ⑨ ミノマイシン ⑩ フコイダン
 ⑪ リハビリテーション ⑫ 自己導尿 ⑬ その他

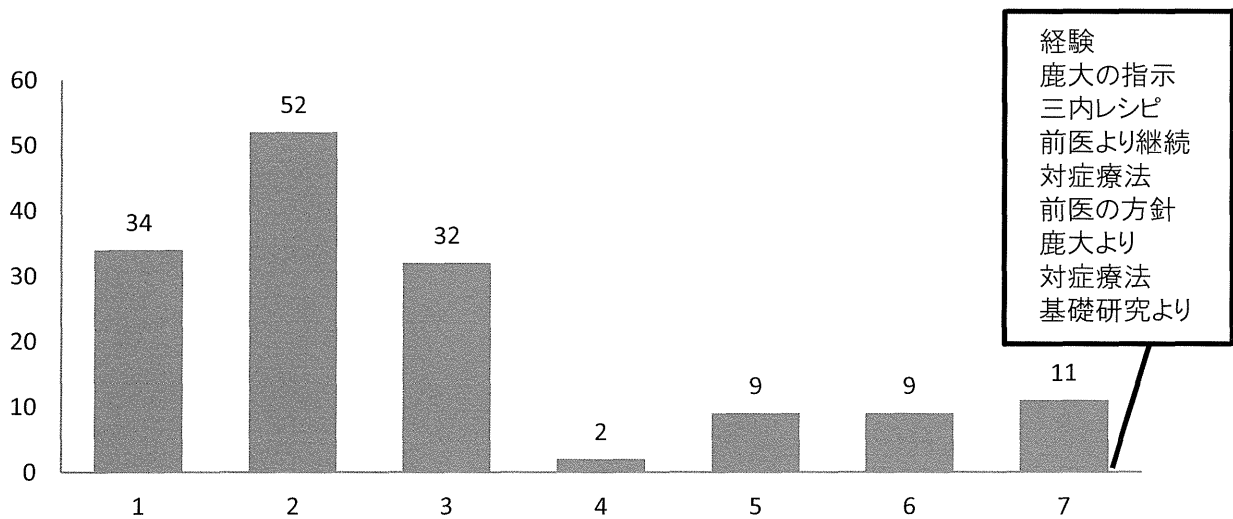
回答施設:101/110



6.2 選んだ理由を教えてください(複数可)

- ① 保険で通っているため ② 雑誌・文献・本をみて ③ 学会・研究会を聞いて ④ セカンドオピニオンより
 ⑤ 患者様にいわれて ⑥ 特になし ⑦ その他

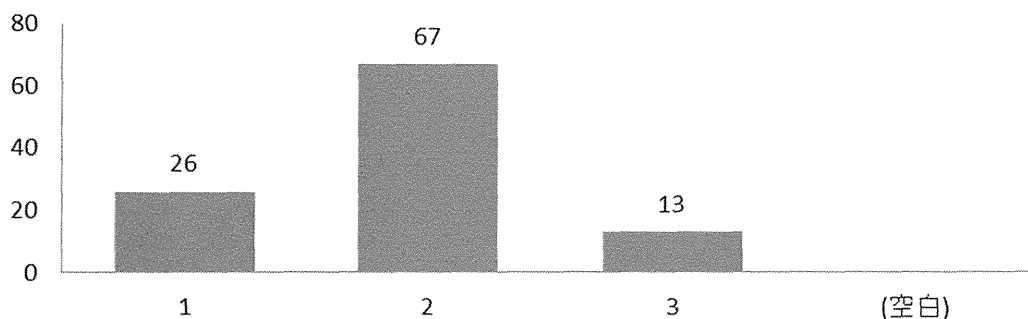
回答施設:98/110



7 「活動時」と「非活動時」をどの程度、区別して診療していますか

- ① 常に ② ある程度 ③ ほとんどしない

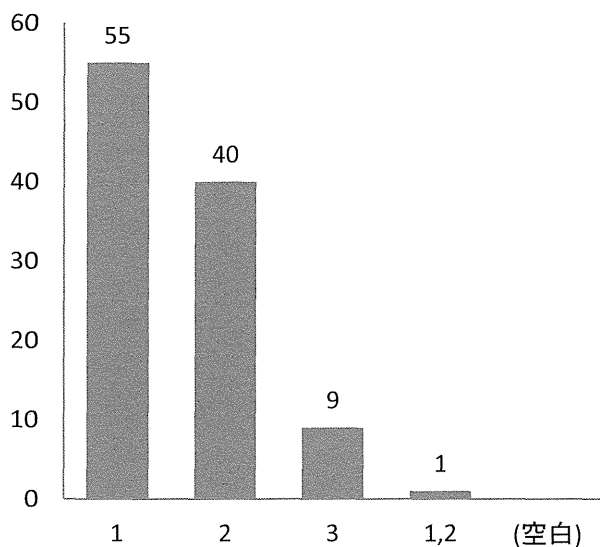
回答施設:105/110



8 リハビリテーションについて

- ① 積極的に導入している
- ② 患者が希望すれば導入する
- ③ 特にやっていない

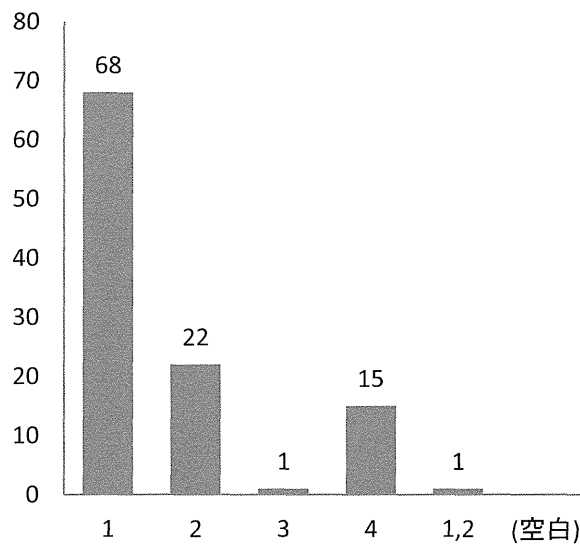
回答施設:105/110



8.2 リハビリテーションの有効性

- ① 有効である
- ② あまり有効でない
- ③ 無効である
- ④ 不明

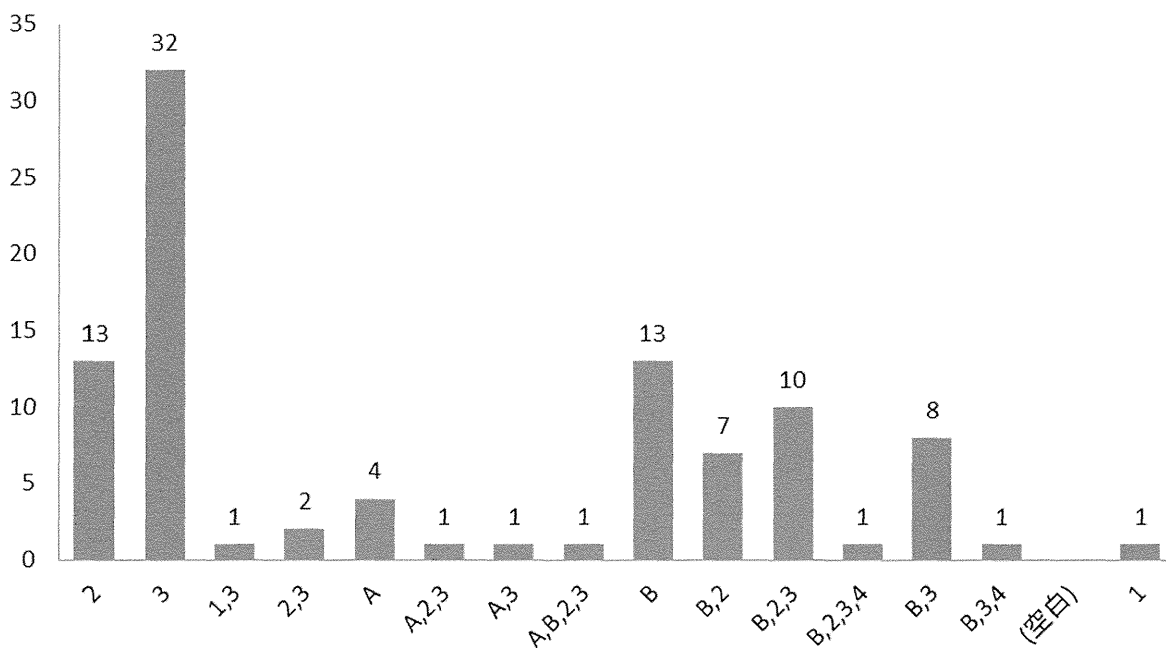
回答施設:107/110



9 排尿障害について

- ① 自己導尿する (A 早期より B 自尿の量をみて)
- ② 内服薬で調整する
- ③ 泌尿器科に紹介
- ④ 対処法がなく困っている

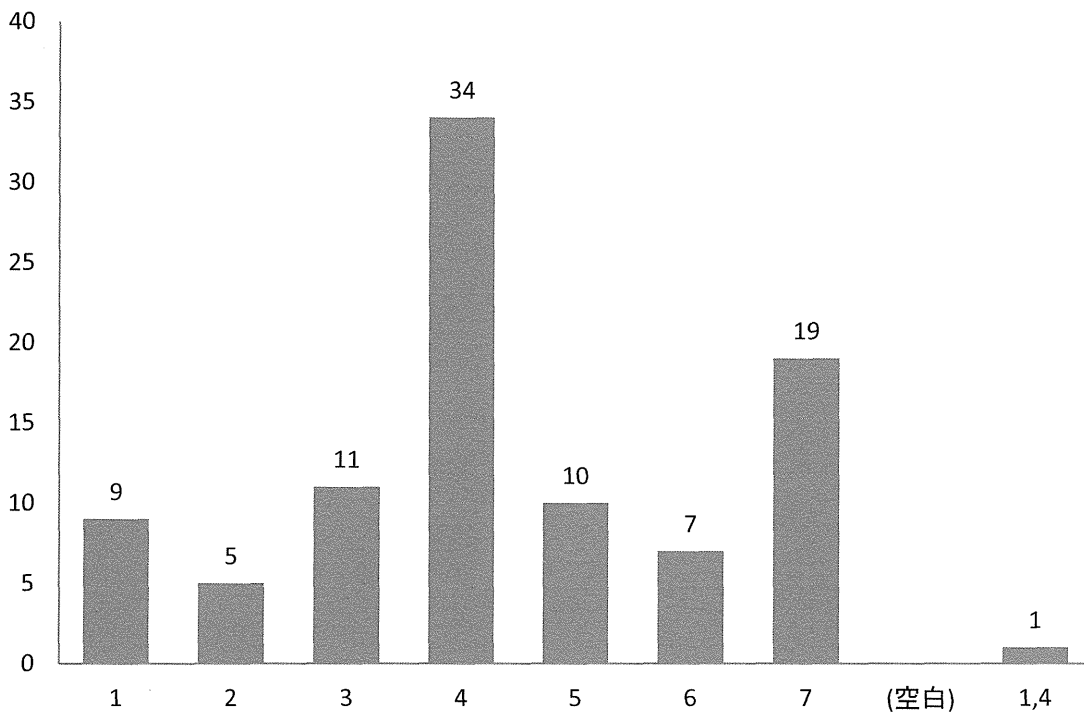
回答施設:96/110



10 HAM患者の疼痛・しびれを訴える患者数は

- ① なし ② 10%未満 ③ 10-20%未満 ④ 20-50%未満 ⑤ 50%-70%未満 ⑥ 70-90%未満
⑦ 90%以上

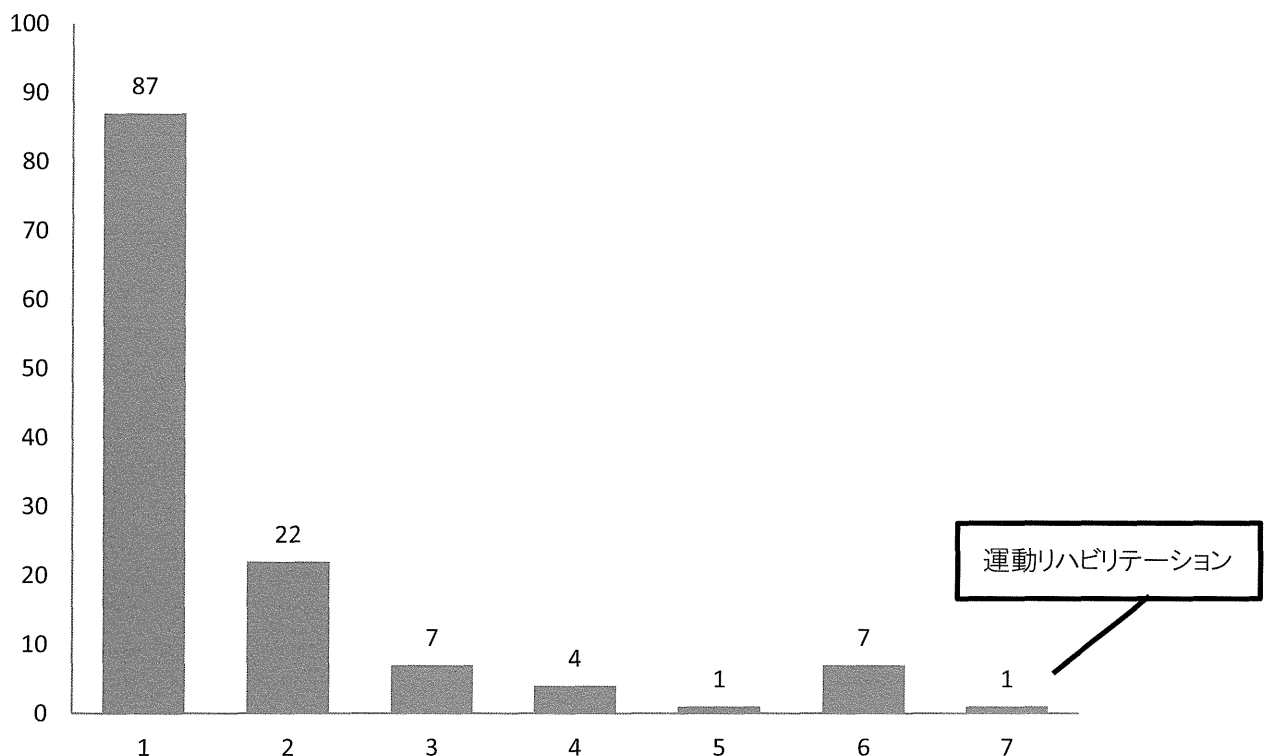
回答施設:96/110



11 疼痛・しびれに対してどう対処されていますか(複数可)

- ① 内服治療 ② 物理療法 ③ 整形外科紹介 ④ 麻酔科紹介 ⑤ ステロイド筋注 ⑥ 特になし ⑦ その他

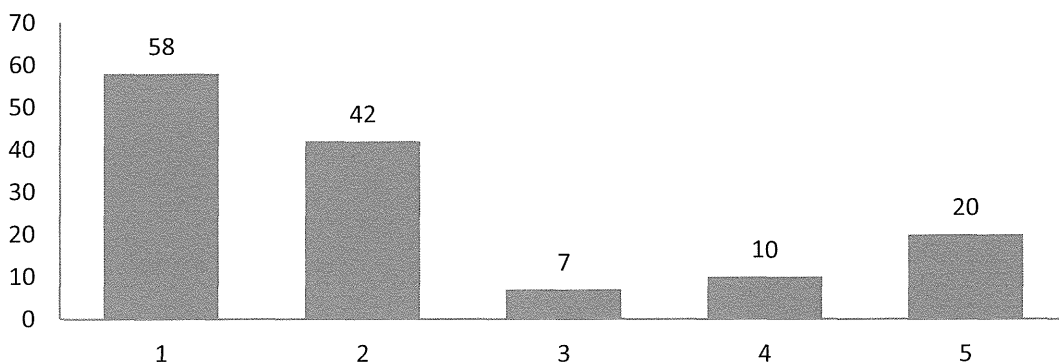
回答施設:92/110



12 褥そう・下肢浮腫についての対処法は

- ① 体交・下肢マッサージ ② 足挙上体位 ③ 対処に困っている ④ 血管拡張剤などの内服治療 ⑤ 特になし

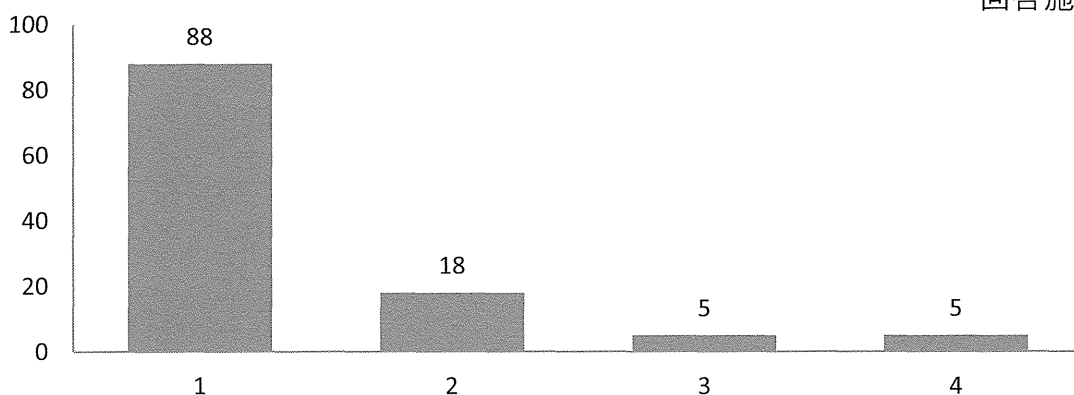
回答施設:96/110



13 排便障害についての対処法は(複数可)

- ① 下剤でコントロール ② 腹部マッサージ ③ 大変困っている ④ なし

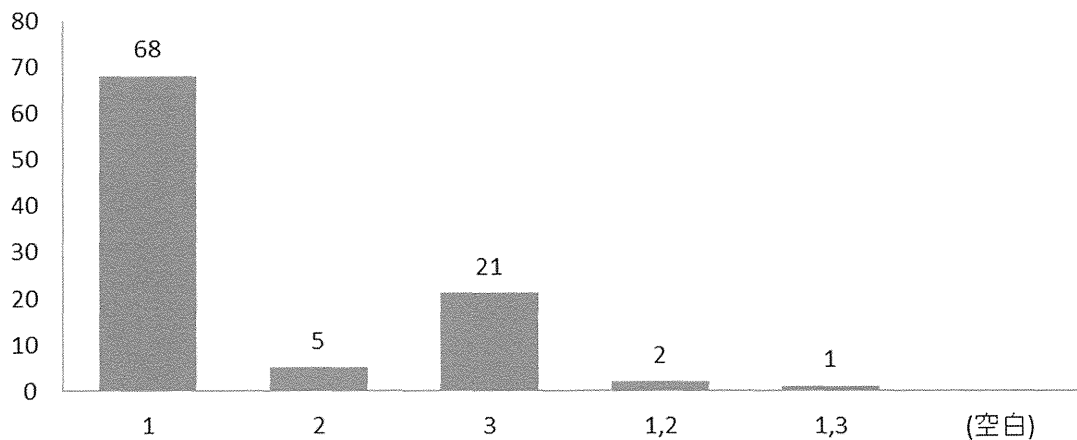
回答施設:95/110



14 HTLV-1感染に関する説明・指導をした事がありますか？

- ① している ② 専門医を紹介している ③ していない

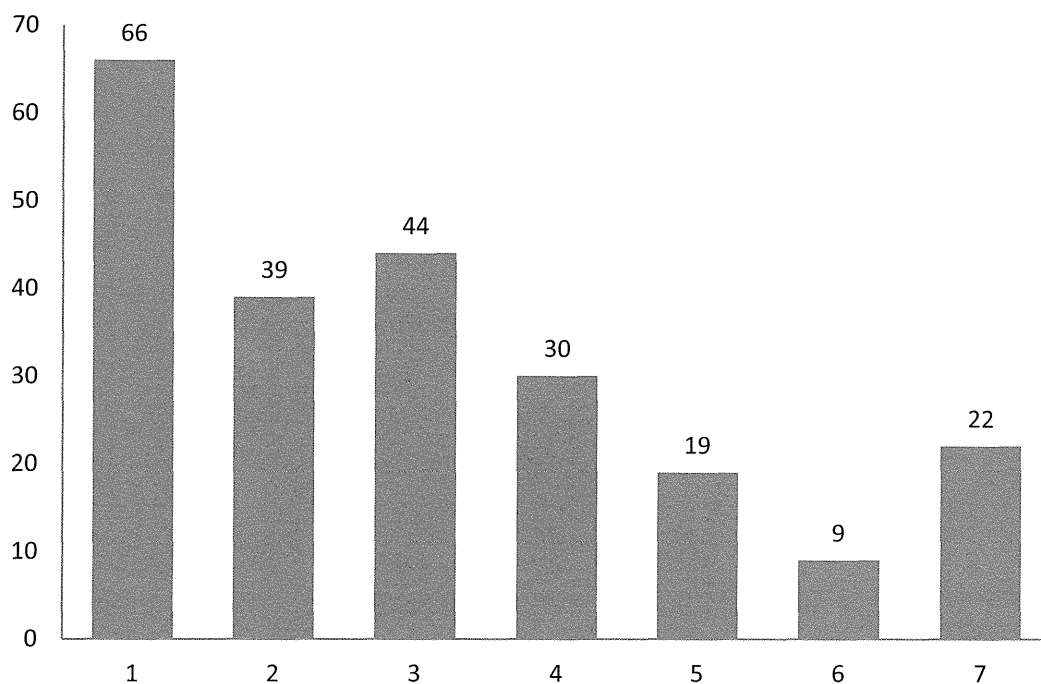
回答施設:97/110



15 貴施設への主な紹介元と診療科はどこですか（複数可）

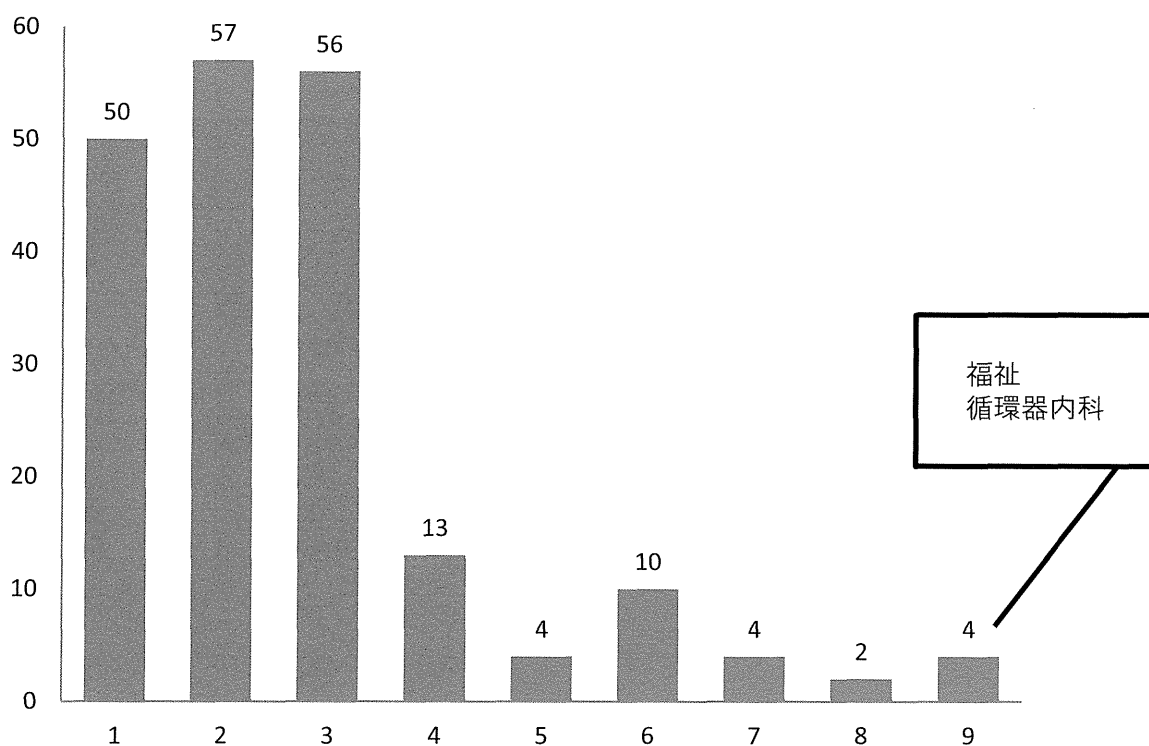
紹介元:① 開業医 ② 地域中核病院 ③ 市中病院 ④ 大学病院 ⑤ 診療所 ⑥ 老健施設 ⑦ 患者自身

回答施設:95/110



診療科:① 整形外科 ② 一般内科 ③ 神経内科 ④ 泌尿器 ⑤ 眼科 ⑥ 血液内科 ⑦ 呼吸器内科
⑧ 婦人科 ⑨その他

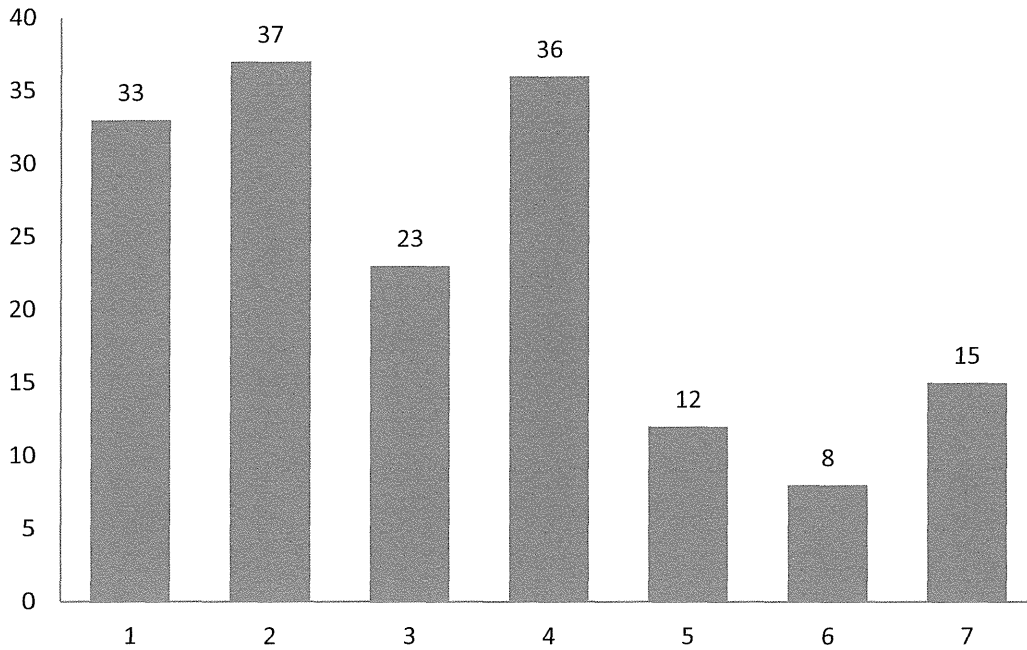
回答施設:90/110



16 紹介先と診療科はどこですか(複数可)

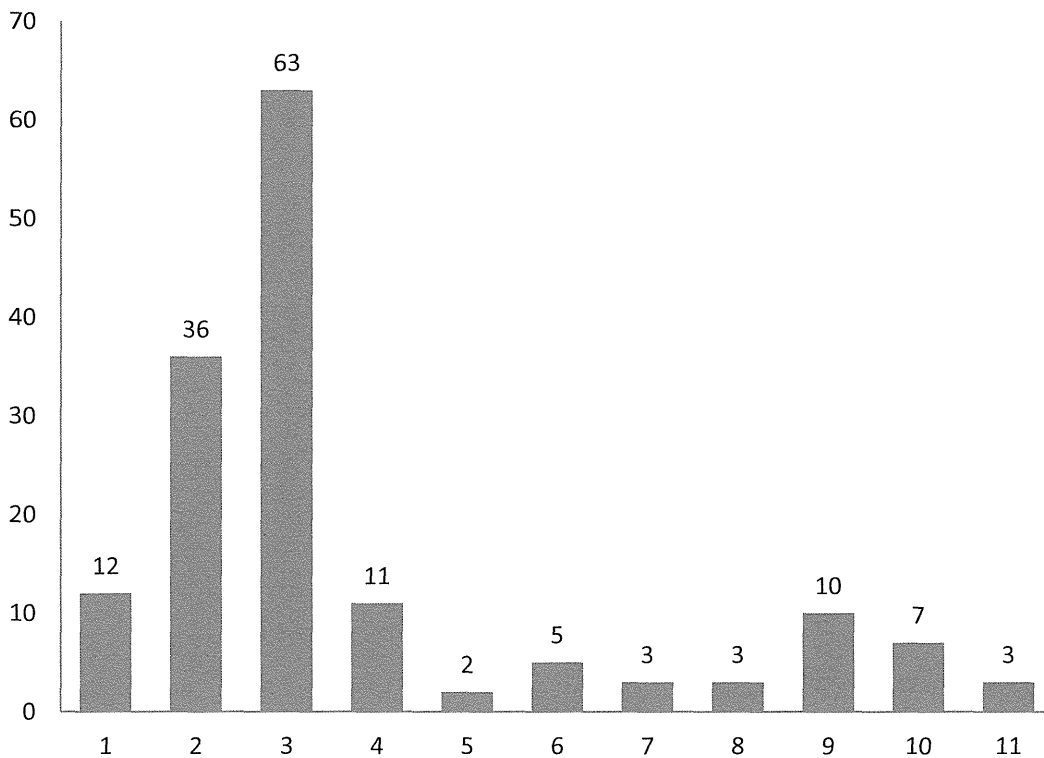
紹介先:① 開業医 ② 地域中核病院 ③ 市中病院 ④ 大学病院 ⑤ 診療所 ⑥ 老健施設 ⑦ なし

回答施設:94/110



診療科:① 整形外科 ② 一般内科 ③ 神経内科 ④ 泌尿器 ⑤ 眼科 ⑥ 血液内科 ⑦ 呼吸器内科
⑧ 婦人科 ⑨ リハビリテーション科 ⑩ なし ⑪ その他

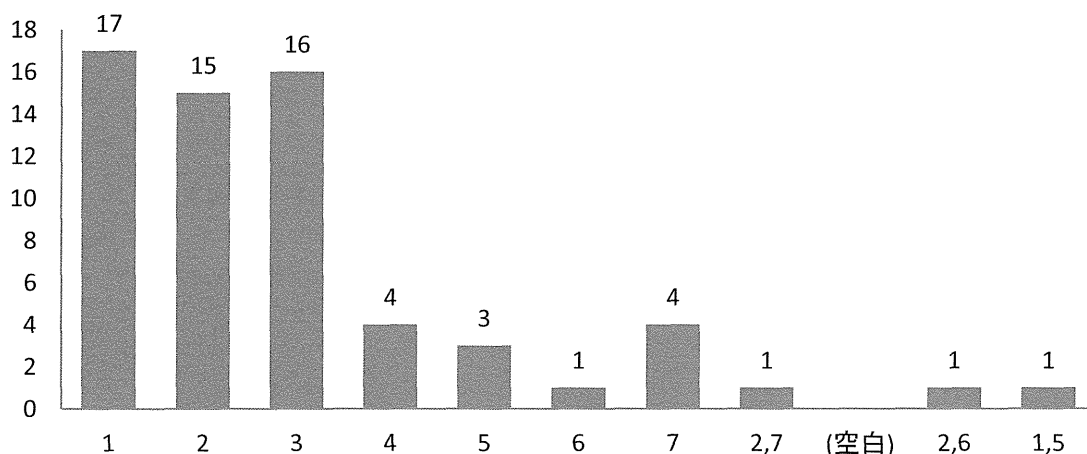
回答施設:104/110



17 HAM患者1人あたり1年間の診療点数を教えてください

- ① 6000点未満 ② 6000～1万未満 ③ 1万～2.4万未満 ④ 2.4～3.6万未満 ⑤ 3.6万～6万未満
⑥ 6万～10万未満 ⑦ 10万以上

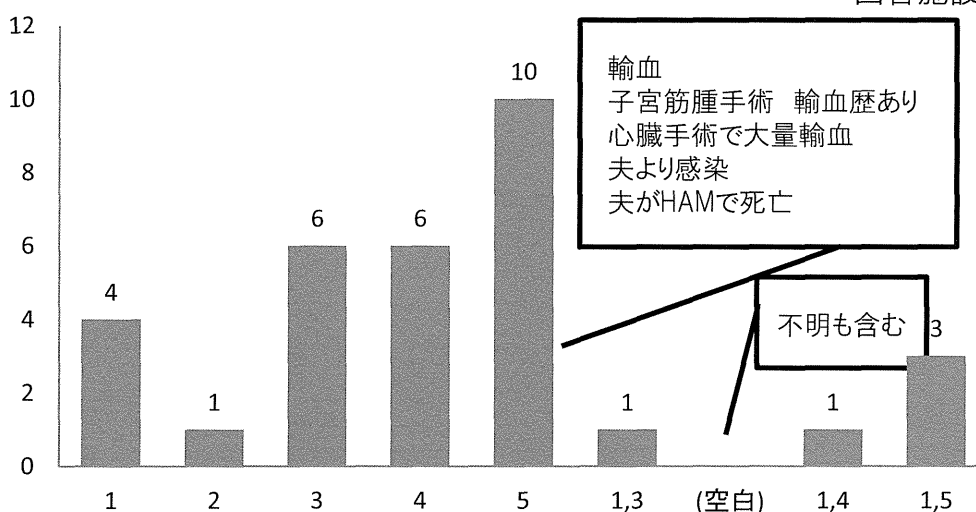
回答施設:63/110



18 先生の患者でHAM発症との関連が疑われるものがありますか？

- ① 出産後 ② 骨折後 ③ 他のウイルス感染症 ④ 外傷後 ⑤ その他

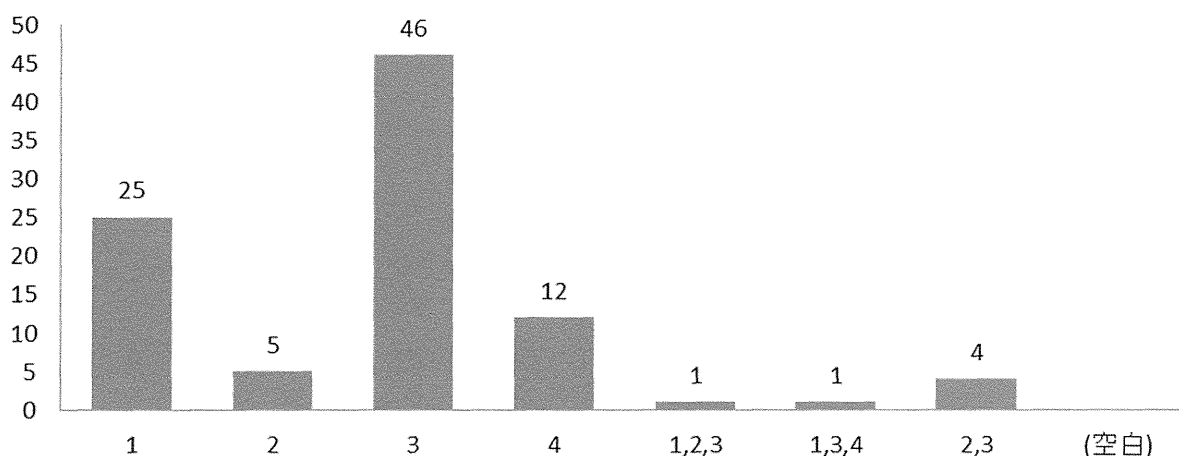
回答施設:32/110



19 HAMの長期予後について

- ① 予後はよい ② 自己導尿をするのでよくない ③ 車椅子まで使用するため予後はよくない ④ 不明

回答施設:94/110



HAM診療マニュアル

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業
重症度別治療指針作成に資すHAMの新規バイオマーカー同定と
病因細胞を標的とする新規治療法の開発に関する研究

HAM診療マニュアル策定委員会

出雲周二 久保田龍二 児玉大介 高嶋博 竹之内徳博 中川正法 中村龍文
原英夫 松浦英治 松崎敏男 山野嘉久 渡邊修 (五十音順)

序

HTLV-1感染者におけるHAMの生涯発症率は約0.25%と報告されており、1998年の疫学調査では全国の患者数は1,422名と報告された。その後、2008年に行われた全国調査でおよそ3600名と推定されている。また、なぜ感染者の一部のみ発症するのかに関して詳細は明らかになっていない。HAMはその稀少性ゆえに病因解明・治療薬開発のための研究が進展しにくいのが現状であり、平成21年度から難治性疾患克服研究事業の対象疾患に新しく認定された。

しかしながら患者の少ない地域において一般医師における本疾患の認識は薄く、診断がつくまでに数年単位で時間を要し、その間に症状が進行し歩行不能となる患者が未だに多いのが現状である。また、治療により病勢がコントロールされても、傷害された神経組織の再生はきわめて限定的で痙攣や膀胱直腸障害、難治性の疼痛などの症状は残存し、長期にわたる対症療法や自己管理、残存機能の保持のためのリハビリテーションなどの継続が不可欠である。患者の日常生活に沿った医療体制はきわめて不十分で、しばしば感染症の併発、転倒事故による骨折、褥瘡の増悪などにより、寝たきりとなる危険にさらされている。

HAMの経過は、軽症から重症まで患者により個人差が大きいため、疾患活動性や重症度に応じて治療内容を選択し、重症化する前に出来るだけ進行を予防する治療方針を立てることが、現時点でのHAM治療においては重要である。しかしながら、HAMの標準的治療法について著した診療ガイドラインに相当するものがいまままでに存在しなかったことで、HAM患者の治療に地域的な格差を生じさせてきた可能性は否めない。

今回我々がまとめた「HAM診療マニュアル」がHAMに関わっている一般医家を含めたすべての医師の診療現場でお役に立ち、患者さんが等しく最良の治療を受けられるようになることを祈念して序文とさせていただきます。

2013年3月

重症度別治療指針作成に資すHAMの新規バイオマーカー同定と
病因細胞を標的とする新規治療法の開発に関する研究班

出雲周二

HAM診療マニュアル作成の基本方針

世界で有数のHAM患者を有する我が国においてさえ、その患者数は全国で3600名程度しか存在せず、そのため治療法に関する臨床研究もきわめて限られている。また、インターフェロンの臨床試験以外でなされてきた臨床研究の規模は小さいものが多く、決してエビデンスレベルの高いものではない。従って、本診療マニュアルの示すところは、我が国で最もHAMの診療に当たっている本マニュアル作成委員らの診療経験に基づく部分が大きいことは否めない。しかしながら、疾患の発見より四半世紀が過ぎた現在まで、HAMの「診療ガイドライン」がなかったことで生じてきた診療方針の地域格差が、患者の不利を生じてきた事実は憂慮されるべきことであり、現時点でのHAM患者診療に関する知識の集積とその情報公開の必要性は極めて高い。このような背景を鑑み、必ずしもエビデンスレベルの高い知見に限らず、日々診療に当たる第一線の神経内科医師の経験に基づいた情報を多く採用したため、「HAM診療マニュアル」とさせていただきます。一方、HAM診療の理解に必要ではない基礎的知見は最小にとどめた。遍く我が国でHAM患者診療に当たる医師に、実践的にお役に立つことを目的として、本マニュアルが策定された点をご理解いただきたい。

HAM診療マニュアル策定委員会

目次

第1章 総論

1. HAMの発見	7
2. 感染経路と疫学	7
a. 無症候キャリア	
b. HAM	
c. HAM以外の疾患(ATLおよびHU)	

第2章 疾患概念

1. HAMの疾患概念	10
2. 環境因子と遺伝因子	10

第3章 HAMの診断

1. HTLV-1感染に関連する検査法	11
a. 血清抗HTLV-1抗体価の検出	
b. 血清抗HTLV-1抗体価の意義	
c. 髄液抗HTLV-1抗体価の意義	
d. 末梢血HTLV-1プロウイルスDNAの検出	
2. HAMの臨床症状	13
a. 運動障害とその評価	
b. 感覚障害	
c. 排尿障害と自律神経障害	
3. HAMの画像所見	15
4. HAMの検査所見	16
5. HAMの診断基準(1987年厚生省研究班による診断基準)	16

6. HAMの診断アルゴリズム	17
7. ATLとの鑑別	18

第4章 HAMの治療法

1. 薬物療法	20
a. 副腎皮質ホルモン	
b. インターフェロンα	
c. サラゾピリン	
d. その他の治療法	
① ビタミンC	
② カゼイシロタ菌	
③ エリスロマイシン	
e. 排尿障害に対する治療	
① 蓄尿障害に対する治療	
② 排出障害に対する治療	
f. 下肢の痙性に対する治療	
2. リハビリテーション療法	26
3. 治療法の選択	28
a. 急速進行期の定義	
b. 疾患活動性が高い(急速進行期)症例の治療	
c. 疾患活動性が中等度の症例の治療	
d. 疾患活動性が低い症例の治療	
4. 治療効果の判定	33

付録：HAM患者のサポート Q&A

第1章 総論

1. HAMの発見

HTLV-1は正式にはHuman T-lymphotropic virus type 1(ヒトTリンパ球指向性ウイルス1型)であり、ヒトのリンパ球に感染するレトロウイルスの1種である。HTLV-1関連脊髄症(HTLV-1-associated myelopathy: HAM)の正式名称は、1987年、鹿児島で開催されたWHO国際会議によりHAM/TSPと表記することとなっている。TSPとは、それまでカリブ海周辺の暖かな地域で認められていた熱帯性痙性対麻痺(Tropical spastic paraparesis; TSP)のことである。フランスの研究者によってTSPの一部がHTLV-1感染によるものであるとする報告が、HAMの発見と同時期になされた。HAMとTSPが同じ疾患を指していることから、疾患名の表記はHAM/TSPとすることとなった。

2. 感染経路と疫学

a. HTLV-1キャリア

HTLV-1に感染しているが無症候の者はHTLV-1キャリアと呼ばれ、キャリアではその生涯を通じて10%以下の一部の人がHAMや成人T細胞白血病・リンパ腫(adult T-cell leukemia/lymphoma: ATL)、HTLV-1ぶどう膜炎(HTLV-1 uveitis: HU)、その他のHTLV-1関連慢性炎症性疾患を発症する。HTLV-1ウイルスの主な感染経路としては、母乳による母子感染、輸血、性行為感染が考えられている。1986年11月以来、日赤を通じた献血時にHTLV-1ウイルスに対する抗体のスクリーニングが全国一斉に開始され、希望者への感染の有無の告知および輸血用血液製剤の安全対策が継続的に施行されてきた。その結果、現在、

輸血を介した新たな感染は起こっていない。従って、1986年以降は、HTLV-1の主な感染経路は母乳などを介する母子感染と性行為感染(10~30%)であると考えられている。母子感染の阻止に母乳遮断が有効である事が長崎県の調査研究によって明らかにされている。この研究では母から児への母乳感染率は約20%前後であり、母乳遮断によって母子感染率が約2%にまで抑制出来る事が示されていることから、母乳遮断がきわめて有効であることが確かめられた。HTLV-1感染総合対策に基づき、2011年度より全国一律で妊婦検診における抗HTLV-1抗体検査が導入され始めたため、今後母児感染の劇的な減少が期待される。性行為による感染例は多数経験されるが、その実態は未だ十分にされておらず、今後の課題である。

平成20年(2008年)の厚生労働省研究班の実態調査により、全国の初回献血者の抗体陽性率データに基づき、全国の感染者数は107.8万人と推定された。1988年では126万人と推定される事から、この20年間にHTLV-1感染者はあまり減少していないと結論された。また、①感染者の中に占める九州・沖縄地区の割合が減少し、感染者が全国へ拡散している事。②感染者の実数としては、首都圏と関西圏が九州・沖縄地区に次いで多数存在する事。③中高年齢層において水平感染によるウイルスの伝播が明らかである事等が指摘された。

b. HAM

HTLV-1キャリアにおけるHAMの生涯発症率は約0.25%と報告されており、日本ではキャリアの400人に1人の割合でHAM患者が存在すると報告されている。2008年に行われた全国調査では有病率が人口10万人あたりおよそ3人程度、総患者数は約3600名と推定されている。集計された約800名の発症年をみると、最近10年間は毎年30名前後が発症しており、減少傾向は見られないことが示されている。孤発例が多く、平均発症年齢は

43.8歳、男女比は1:2.3で女性に多い。輸血後の早期発症例もある。患者は西日本を中心に HTLV-1 感染者の多い九州・四国、沖縄に多いが、1990年代の調査に比して、東京や大阪など大都市で顕著に増加していることが判明している。HAM は母子感染、輸血、性交渉のいずれの感染者においても発症し、輸血後数週間で発症した例も報告されている。この点は感染後長期のキャリア状態を経て発症する ATL とは異なっている。1986年11月に開始された赤十字血液センターの献血者の抗 HTLV-1 抗体スクリーニングにより、輸血後発症の HAM は無くなっている。

c. HAM 以外の疾患(ATL および HU)

HTLV-1 感染により発症する血液疾患に ATL がある。HTLV-1 感染者が生涯において ATL を発症する危険性は、およそ 5%で、男性にやや多く、日本での発症年齢の中央値は 67歳、40歳未満での発症は稀である。毎年1000人以上が ATL で死亡しているが、ATL の患者数の把握は十分になされていない。

HTLV-1 感染により発症する眼科疾患には、HTLV-1 ぶどう膜炎 (HU) がある。2002年の本邦41大学病院眼科におけるぶどう膜炎調査では、3060人のぶどう膜炎新患中 HU は 35人 (1.1%) であった。しかし、HTLV-1 高浸淫地域の南九州では HU はぶどう膜炎患者の 10~16%を占める重要な疾患である。HU の推定有病率は HTLV-1 キャリア 10万人に対し男性 58.6、女性 112.2 である。HU は小児から老人まで発症するが、主に成人に発症し、男性よりも女性にやや多い。患者の 15% (女性 HU の場合 25%) にパセドウ病の合併がある。

その他、気管支肺胞症、関節炎、筋炎、シェーグレン症候群などの慢性炎症性疾患と HTLV-1 感染との関連が報告されている。

- 9 -

tumor necrosis factor- α (TNF- α) 890A の多型が発症促進に関与していることが報告されている。

第3章 HAM の診断

1. HTLV-1 感染に関連する検査法

a. 血清抗 HTLV-1 抗体の検出:

HTLV-1 の感染を診断する方法は、血清中の抗ウイルス抗体の検出による。抗体検出法に関しては粒子凝集法 (PA) 法、化学発光法 (CLEIA) 法、ウェスタンブロット (WB) 法、蛍光抗体 (IF) 法などがある。スクリーニング検査として用いられている PA 法や CLEIA 法は高感度であり、偽陰性はほぼないと考えてよい。問題となるのは偽陽性であり、陽性を確認した場合は確認検査としてウェスタンブロット (WB) 法を行うことが必要である。WB 法による確認は保険適用である。

WB 法では、ウイルスのエンベロープ蛋白に対する抗体 (バンド) が陽性で、かつ 3 種類のコア蛋白に対する抗体 (バンド) のうち一つ以上が (+) であれば陽性と判断する。これらのいずれも (-) であれば陰性であり、これ以外の結果が出た場合は判定保留とする。WB 法での判定保留はしばしば発生するので、補助検査としてプロウイルスを定量する PCR 法があり、これで確認されれば感染が確定する。

b. 血清抗 HTLV-1 抗体価の意義

HTLV-1 の感染を確認するために血清抗 HTLV-1 抗体価 (PA 法) を測定した際に、患者から抗体価の高さについて説明を求められることは多い。確かに HAM 患者における抗 HTLV-1 抗体価

- 11 -

第2章 疾患概念

1. HAM の疾患概念

HAM は、HTLV-1 に感染したキャリアの約 0.25% に発症する慢性炎症性の脊髄疾患である。ATL による腫瘍細胞の脊髄への直接浸潤は除外される。ブドウ膜炎、シェーグレン症候群、筋炎、細気管支炎などの HTLV-1 関連炎症性疾患を、HAM 発症の前後に合併することがある。HAM 発症後に ATL を合併した場合は合併例として診断は容易だが、ATL 患者が HAM 症状を呈する場合は、ATL の脊髄浸潤でないか鑑別を要する。

病理学的には、急性期には胸髄を中心にリンパ球浸潤を白質・灰白質に広範囲に認める。慢性期には胸髄の萎縮、特に側索の萎縮が著しく、髄鞘染色では側索の液明化を認める。脊髄内には HTLV-1 に感染した CD4 陽性 T 細胞と HTLV-1 特異的な細胞傷害性 T 細胞の脊髄内浸潤を認める。ウイルスは脊髄の中では CD4 陽性 T 細胞にしか確認されておらず HTLV-1 による中枢神経細胞への直接感染の結果ではないと考えられている。

2. 環境因子と遺伝因子

HAM ではキャリアとくらべて末梢血リンパ球中の HTLV-1 ウイルス量が平均 6.7 倍高く、発症の最大のリスクと考えられている。HAM の発症危険群に関する研究では、感染ウイルスのサブタイプの違いや複数の宿主遺伝子の遺伝子多型により、発症のリスクが異なることが確認されている。HLA-A*02 および Cw*08 が発症抑制に、HLA-B*54 および DRB1*0101 が発症促進に関与していること、また非 HLA 遺伝子では、stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) 801A や IL-15 191C の多型が発症抑制に、

- 10 -

(PA 法) はキャリアなどに比して優位に高いことが報告されているが、抗 HTLV-1 抗体価が高いことが HAM になりやすいとは考えられていない。逆に低いからといって HAM になりやすいとも言い切れない。抗体価の高さは個人によって異なり、また、病勢を反映しているとも考えられていない。よって、抗体価の定期的測定には意義がなく、治療の評価にも使用されない。

c. 髄液抗 HTLV-1 抗体価の意義

髄液中の抗 HTLV-1 抗体価については、HAM 診断基準 (後述) にもあるように髄液中の抗体陽性が重要視されている。これは HAM の発見当初、HTLV-1 キャリアである HAM 以外の神経疾患では髄液中の抗 HTLV-1 抗体が陰性であったという解析に基づくものであり、その後の報告でも同様な結果が得られている。IgG index の上昇も報告されており、中枢神経系内での抗体産生が示唆されている。抗体陽性だけで診断には十分であり、髄液抗体価と血清抗体価との比較で病勢を評価することはない。

d. 末梢血 HTLV-1 プロウイルス DNA の検出:

HTLV-1 は主にヒトの CD4 リンパ球に感染し、宿主細胞の DNA に組み込まれた状態で存在する。この組み込まれたウイルスをプロウイルスと呼ぶ。プロウイルス DNA の検出には PCR 法とザンブロット法があるが、ウイルスの検出には PCR 法がより感度が高く、現在は定量 PCR 法 (HTLV-1 プロウイルス定量) で行われている。定量 PCR 法は、感染細胞の割合がどのくらい存在するかというウイルス量の評価に用いられている。HAM 患者では健常キャリアに比してウイルス量が有意に高く、平均で 6.7 倍高値である。ウイルス量の評価は診断や発症予測の重要な要素であり、また、その変動は病勢の変動と連動し、HAM の病勢を評価する指標としても有用であることが知られている。定量 PCR (HTLV-1 プロウイルス定量) は SRL (検査会社) に依頼す

- 12 -

る他、鹿児島大学・川崎医科大学・関西医科大学・聖マリアンナ医科大学など HAM 研究を行っている教室ではそれぞれ独自に定量 PCR を行っているのが相談されたい。また、JSPFD でも検査をしている。定量 PCR (HTLV-1 プロウイルス定量) に保険適用はない。なお、HTLV-1 は遊離ウイルス粒子が血中には存在しないため、HIV や HCV の様に血清中のウイルスそのものを定量する事は無い。

サザンブロット法 (HTLV-1 プロウイルス DNA クロナリティ) は、ウイルスの DNA への組み込みパターン解析に用い、これにより感染細胞が白血化 (モノクローナルに増殖) しているかどうか分かる。ATL の診断には必須の検査であるが保険適用はない。

2. HAM の臨床症状

HAM の主症状は、歩行障害 (100%)、排尿障害 (93%)、両下肢の感覚障害 (56%) で、初発症状は、下肢のツッパリ感、歩きにくさ、夜間の排尿回数増加などである。Babinski 徴候は初期より経過を通じて陽性である。少し進行すると、走りにくさ、転倒、階段昇降 (初期は痙性のための下りの歩きにくさ) が自覚される。痙性のため、夜間の筋硬直を訴える者もいる。進行すると、大腿部や腰部の筋力低下により、階段昇降が困難となる。また、両下肢の痙性が増し、大腿内転筋群の緊張が亢進するため、典型的なさみ脚歩行に移行する。重症例では両下肢の完全麻痺を来たし、体幹の筋力低下による座位保持困難で寝たきりとなる例もある。ほとんどは年単位の慢性進行性の経過を示す。

a. 運動障害とその評価

神経所見は、典型例では両下肢の痙性が著明であり、腸腰筋や大腿二頭筋など両下肢屈筋群の筋力低下が特徴的である。上肢は

- 13 -

基本的には正常であるが、手指振戦を認めるケースがわずかにある。上肢で三角筋が障害されるケースが比較的多く、首の屈曲や体幹筋の筋力低下を来す症例も散見されるが、CK の上昇を認めることは少ない。深部腱反射は両下肢で亢進し、両足クローヌスも出現しやすい。Babinski 徴候の迅速な出現が特徴的であり、Babinski 徴候は HAM の診断に極めて重要である。上肢深部腱反射も亢進する例が多いが、上肢の筋力低下は自立たない。下顎反射の亢進も見られることがある。長期進行例では、本徴候は示すものの、下肢の痙性は消え、むしろ弛緩性麻痺に移行する例もある。腹壁反射消失は高頻度に見られる。これらの症状は基本的には左右対称的であるが、軽度の左右差が認められることもある。

運動障害の評価として運動障害重症度が用いられる。Osame の運動障害重症度 (OMDS) は病勢の進行と平行し、また、治療による改善を良く反映し、治療効果の判定に用いられる。

納の運動障害重症度 (Osame's Motor Disability Score)

Grade	Disability
0	歩行・走行ともに異常を認めない
1	走るスピードが遅い
2	歩行異常(つまづき・膝のこわばり)
3	かき足不能
4	階段昇降に手すりが必要
5	片手によるつたい歩き
6	片手によるつたい歩き不能・両手なら10m以上可
7	両手によるつたい歩き5m以上、10m以内可
8	両手によるつたい歩き5m以内可
9	両手によるつたい歩き不能、四つんばい移動可
10	四つんばい移動不能、いざり等移動可
11	自力では移動不能、寝返り可
12	寝返り不能
13	足の指も動かさない

b. 感覚障害

- 14 -

感覚障害は、下肢遠位に強く境界が不鮮明なことが多いが、胸部や腹部から両下肢まで広く感覚障害が認められることもある。感覚障害の多くは軽度であり自覚していないケースも多い。しかし、しびれ等が強く夜間不眠を訴える者もあり、一部は筋けいれんによる痛みや、坐骨神経痛・神経根痛様の症状があり疼痛コントロールが必要となる。

c. 排尿障害と自律神経障害

排尿障害は90%以上に認められ、頻尿、排尿困難、切迫性尿失禁などを示し、排尿障害を初発症状として発症する例が14~33%存在する。排尿障害の多くが、上位型神経因性膀胱で過活動型膀胱を示し、尿意は比較的保たれている。一方、低・無活動型膀胱を呈するものも10%以上存在する。多くの例で過活動型膀胱と随意尿時の排尿筋の収縮不全、さらには一部に排尿筋活動協調不全を認めることがあり、このため尿失禁があるにもかかわらず、随意尿の排尿困難があることが多い。

自律神経障害としての下半身の発汗障害が特徴的であり、夏場でも下半身は下着が汗でぬれない患者も多い。代償的に上半身の発汗過多が観察される。ほとんどの患者が便秘傾向を示し、また男性ではインポテンツになることがある。

3. HAM の画像所見

発症後長期経過した例を MRI 検査すると、通常胸髄を中心にびまん性に萎縮した像が得られ、局所性病変はみられない。一方、急速進行期には、数椎体にわたり胸髄や頸髄が腫大したり、T2 強調画像で高信号を認めることもあり、同部位のガドリニウム造影効果が得られることもある。水平断で、側索、後索に T2 強調画像で高信号を認めることがあり、病理像に一致している。MRI 検査で異常所見を示す症例では症状の進むことが多く、ステロイドなどの抗炎症剤の治療後、髄液炎症所見の改善とともに MRI

- 15 -

異常所見は減弱あるいは消失することが多い。また、頭部 MRI において、大脳白質、脳幹部に散在性に T2 強調画像において高信号の小病変を認めることがある。

4. HAM の検査所見

抗 HTLV-1 抗体が血清、髄液共に陽性であることが、診断上必須である。抗体価はキャリアや ATL 患者に比して高値のことが多い。末梢血所見では核の分葉化を示すリンパ球が散見される例があるが、ATL でみられるフロー細胞はまれで、典型的なフロー細胞の出現は ATL の合併を考える必要がある。白血球数はときに減少することもある。髄液では軽度の蛋白の増加や、細胞数の増加がみられることがあり、核の分葉化したリンパ球がみられる例もある。髄液ネオプテリン値の上昇を見ることがあり、脊髄での炎症の活動性を反映していると考えられており、その変動は病勢の把握に有用である。髄液ネオプテリンは外注可能であるが、保険未適用である。電気生理検査では、下肢 SEP での中枢伝導障害の所見が見られることが多い。尿流動態検査による検討では、多くが上位型神経因性膀胱であり無抑制性膀胱である。時に下位型神経因性膀胱を示す。過活動膀胱と排尿筋活動協調不全を認めることが多い。

5. HAM の診断基準 (1987 年厚生省研究班による)

a. 主要事項

- ① 緩徐進行性でかつ対称性の錐体路障害所見が前景に立つ脊髄症
- ② 髄液ならびに血清の抗 HTLV-1 抗体が陽性

b. 参考事項

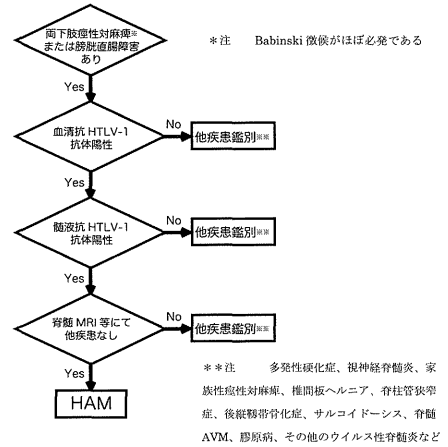
- ③ 血液や髄液中に ATL 様細胞を認めることが多いが腫瘍性増殖を示さず、成人 T 細胞性白血病ではない。

- 16 -

- ④ 原則として成人発症の孤発例が多いが、若年発症例もある。男女比は約1:2。輸血後発症群が存在し、その場合、輸血の半年～数年後に発症することが多い。
- ⑤ 下顎反射は正常のことが多い(稀に亢進のこともある)。
- ⑥ しばしば膀胱直腸障害を伴う。
- ⑦ レベルを伴う軽度の感覚障害を認めることが多い。
- ⑧ 重症例では四肢(特に下肢)に脱力と筋萎縮を伴う傾向がある。
- ⑨ 手指振戦、眼球運動異常、一過性脳神経症状、一過性髄膜炎症状を伴うこともある。
- ⑩ 副腎皮質ホルモン投与によりしばしば症状の改善を認める。
- ⑪ 髄液に細胞増多(通常軽度)を認めることが多く、IgG 増加、オリゴクローナルバンドを認めることもある。
- ⑫ 抗 HTLV-1 抗体陽性者の頻度の高い地域ほど本症の罹病率も高い。
- ⑬ 他の疾患(脊髄腫瘍、脊髄圧迫病変、多発性硬化症その他の脊髄症など)と鑑別される。

6. HAM の診断アルゴリズム

HAM は、両下肢痲痺性対麻痺、膀胱直腸障害の主症状に加え、血清および髄液中の抗 HTLV-1 抗体が陽性の場合診断される。以下に診断のアルゴリズムを示す。



7. ATL との鑑別

まれに HAM に ATL が合併することがあるので、定期的なスクリーニングが必要である。ATL の特異皮膚疹や局所リンパ節腫大、リンパ球の増多を来していないか検討する。末梢血スミアで核に切れ込みを持つ異常リンパ球の割合、血清 LDH の上昇、血清可溶性 IL-2R の著しい上昇に注意する。異常リンパ球が 5%以上、あるいは花びら様リンパ球が目立つ時、または LDH や可溶性 IL-2R が著しく高値の時は、血液内科にコンサルトする。なお、可溶性 IL-2R は HAM でも上昇していることが多い。また、

HTLV-1 プロウイルス DNA の感染細胞への組み込みパターンをサザンブロット法で確認することが、外注検査により可能である (HTLV-1 プロウイルス DNA クロナリティ)。HAM では通常、ポリクローナルまたはオリゴクローナルな組み込みパターンがみられるが、ATL ではモノクローナルな組み込みパターンが認められる。

第 4 章 HAM の治療法

HAM の治療の目的は、脊髄神経組織の破壊を極力抑制し、運動機能、生活動作などの QOL を維持し、さらには生命予後を改善することである。これまでの研究から、脊髄組織の損傷は炎症に起因しており、また臨床的な進行度 (疾患活動性) も脊髄の炎症レベルと相関していることと報告されているので、脊髄の炎症を抑えることが HAM の治療戦略と考えられる。

HAM では免疫調整作用を主とした治療法が選択されるが、その中では後述のようにプレドニゾン内服治療による奏効率が最も高い。特に急速進行期においては顕著に効果が現れるが、慢性期でも効果は期待できる。サラゾスルファピリジン、エリスロマイシン、フォスフォマイシン、ミノリピンなどは慢性間断リウマチなどの免疫性疾患での治療効果に基づいて、マイルドな免疫調整作用を期待して治療が試みられている。いずれもオープン試験ないしパイロット試験で、その治療効果はプレドニゾンに匹敵するほどのものではない。抗ウイルス効果も期待される IFN-α は、HAM の治療法として唯一の二重盲検法によって効果が確認された薬剤であり、HAM に対して保険適用のある薬剤である。その他、痲痺による歩行障害の改善のためにエベリゾン塩酸塩が使用され、一定の効果を上げている。現在までに HTLV-1 に有効な抗ウイルス剤は開発されていない。HIV-1 の逆転写酵素阻害剤

である azidothymidine と lamivudine や tenofovir を流用した治療が行われたが、ウイルス量の低下は認められなかった。

鹿児島大学での HAM401 症例の治療法と有効性を表に示す。「有効以上」が 50%以上のものは、副腎皮質ホルモン経口、副腎皮質ホルモン大量点滴、エベリゾン塩酸塩であった。ついで、リンパ球除去、プラズマフェレーシス、IFN-α 注射が副腎皮質ホルモンに次ぐ有効性を示した。その他、アザチオプリン、ビタミン C、エリスロマイシン、サラゾスルファピリジン等が使用された。

治療法	投与量	投与期間	施行例	有効率 (有効以上)
1 副腎皮質ホルモン	10~30 mg/日	急性期(開始)1~3か月	247	78.1%
2 大剂量ステロイド	500~1000 mg/日	1~1日	15	73.3%
3 点滴	50~70 mg/日	1~1日	5	80%
9 免疫抑制剤				
1) リンパ球除去	3) 1 × 10 ¹⁰ 個	3~4日	9	77.8%
2) フラズマフェレーシス	1回 1~1.5L	4~5日	7	42.9%
10 エリスロマイシン	400 mg/日	30日	32	62.5%
11 フォスフォマイシン	100 mg/日	30日	21	81.9%
12 アザチオプリン	50~100 mg/日	1~24月	9	55.6%
13 ビタミン C	1500~3000 mg/日	4日~10日(経口投与)	69	58.4%
14 ベントキシプリン	400 mg/日	4~12日	5	60%
15 エリスロマイシン	400 mg/日	1~2か月	25	48%
16 サラゾスルファピリジン	1000~1500 mg/日	1~10か月	24	50%
17 ミノリピン	100~150 mg/日	1~2か月	17	27.1%
18 フォスフォマイシン	100 mg/日	12週間	1	100%
19 フォスフォマイシン	100 mg/日	2週間	14	78.6%
20 IFN-α	300万 IU/日	5日	16	56.3%
21 IFN-β	400~1000 IU/日	1~10日	1	100%
22 IFN-γ	100万 IU/日	1~2日	3	33.3%
23 サラゾスルファピリジン	200~300 mg/日	4~6週間	2	0%
24 エリスロマイシン	300~350 mg/日	4~6週間	6	100%
25 AZT-βIT	(AZT: 650mg/日; βIT: 300mg/日)	4~11週間	10	50.0%

1. 薬物療法

a. 副腎皮質ホルモン

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¹⁻⁹⁾。最初の報告では、4例に経口プレドニゾン 30~60mg/day を投与し著明な効果を示し、早期の減量によって悪

化したので、再び増量して漸減したと報告されている⁹⁾。また、規模の大きなものでは、HAM 131例を対象として経口プレドニゾロン 1~2mg/kg 連日または隔日投与で治療開始され、1ヶ月投与後に6ヶ月かけて減量し、81.7%に有効、特に納の運動障害重症度 (OMDS) 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た⁹⁾。この報告でも、ステロイドの減量によって悪化し、再投与となった症例の存在が指摘されている。さらに、急速進行の経過を示す症例に対して、経静脈的メチルプレドニゾン (MP) パルス療法 (500~1000mg/day を3日連日) が10例中6例で有効であったと記載されている⁹⁾。HAM においてステロイド治療は短期的な有効性のみでなく、継続投与によって機能障害の進行を抑制する効果を有することが多施設で示されている。HAM でのプレドニゾン内服では、髄液ネオプテリン値は有意に減少し、プレドニゾン 5~20mg/day 内服では、治療開始5年後に、末梢血 HTLV-1 プロウイルス量が治療前と比較し有意に減少したとの報告がある。

HAM の経過は個人差が大きく、症状が緩徐に進行する者から急速に進行する者まで様々で、長期にわたり症状がそれほど進行しない例もある。患者の疾患活動性が高い、中等度、低い、の3群に分けて治療方針を決定するのが良いと考えられる。したがって、ステロイド治療は、HAM 患者の中でも特に予後不良と思われる患者に対して、年齢や合併症などのリスクと、疾患活動性コントロールのベネフィットとのバランスに鑑みて、投与することを考慮すべきである。ステロイド薬の用法・用量に関しては、疾患活動性に応じて対応が異なるため、「3. 治療法の選択」において詳しく述べる。

ステロイドは多彩な副作用があるため、常に治療の有効性と患者の不利を検討しながら治療を行うべきである。投与後比較的早期におこる副作用として、糖尿病、精神病 (うつ状態を含む)、高血圧、消化性潰瘍、ステロイド筋症などがある。長期投与によ

る重要な副作用として、骨粗鬆症、無菌性骨壊死、肥満、白内障、緑内障、易感染性、動脈硬化などがある。その他、脂肪肝、満月様顔貌、多毛、不眠、紫斑、月経異常、脱毛、浮腫、低カリウム血症などの頻度が高い。また、重篤な副作用として、細菌性肺炎、B型肝炎の再活性化、結核感染症の再燃、ニューモシスチス肺炎、真菌症なども留意する必要がある。ステロイドの急激な減量・休業による副腎不全も重要である。

HAM は、HTLV-1 感染症であること、また ATL の発症リスクを抱えるという側面も有しており、免疫抑制作用を有する薬剤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。生体肝移植後に拒絶反応を抑制するレベルの量のタクロリムス等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、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く、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い。すなわち HAM 患者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る。

b. インターフェロンα (保険適用)

抗ウイルス作用と免疫調整作用の両者を期待した治療として、天然型インターフェロンα (スミフェロン) について、患者の集積する九州地区で多施設ランダム化二重盲検法による比較用量設定試験がおこなわれた。その結果は300万単位/回を1日1回筋注し4週間連日投与した後の有効率が40.0%であり、投与終了4週間後も有効率は46.2%保たれていた。その後の効果の持続は1~3か月の間確認されたが、長期的投与による効果を確認したエビデンスは今のところない。また、インターフェロンα治療で末梢血 HTLV-1 プロウイルス量が減少したとの報告がある。これら

のことであり、スミフェロンはその有効性が確認され、保険適用となっている⁹⁾。

c. サラゾピリン

HAM でのサラゾスルファピリジン投与では、髄液ネオプテリン値が有意に減少したとの報告がある。サラゾスルファピリジン (1~1.5g/day) は必要に応じて活動期に引き続き使用される。副作用としては、肝障害に注意が必要である。

d. その他の治療法

① ビタミンC

アスコルビン酸 (ビタミンC) の間欠高用量投与 (1.5~3g/day・5日連続投与後2日休薬) の有効性が報告されている。重篤な副作用がほとんどみられず、比較的広く安全に使用できると考えられる⁹⁾。

② カゼイシロタ菌 (ヤクルト400)

HAM 及び HTLV-1 感染者では、NK 活性が低い事が報告されている。HAM でのラクトバシラス・カゼイ・シロタ株 800 億個投与では、末梢血 HTLV-1 プロウイルス量に有意な変化はなく、NK 細胞活性の有意な増加を認めたと報告されている⁹⁾。

③ エリスロマイシン

エリスロマイシン (600mg/day) は効果がやや弱いが、排尿障害などに効果がある例もある。本来、びまん性汎細気管支炎の治療法であるが、HAM では慢性気管支炎から間質性肺炎までの肺障害の合併もあり、肺合併症では有効性が期待される。とくに高齢者で長期ステロイド使用困難なケースでは使用が検討される。

e. 排尿障害に対する治療

症例毎に低活動型膀胱、過活動型膀胱、あるいは膀胱排尿筋一尿道括約筋協調不全など、多彩な神経因性膀胱の病型を呈し、且つ経過と共に病型が変化しうるので治療にあたっては専門の泌尿器科主治医と連携することが望ましい。薬剤によるコントロール困難な症例も多く、その場合は二次的な腎機能障害発現の防止のため、自己導尿の導入となる。

① 蓄尿障害に対する治療

頻尿・尿失禁を呈する過活動膀胱には下記のいずれかをを用いる。

(1) 抗コリン剤：禁忌は下部尿路閉塞、閉塞隅角緑内障、重症筋無力症、イレウス、重篤な心疾患などであり、副作用は口渇、便秘などである。

- ・塩酸プロピベリン (バップフォー) (10mg) 1~2錠分1食後
- ・イミダフェナシン (ウリトス、ステープラ) (0.1mg) 2~4錠分2食後
- ・コハク酸ソリフェナシン (ベシケア) (5mg) 1~2錠分1食後
- ・酒石酸トルテロジン (デルシトール) (4mg) 1錠分1食後
- ・塩酸オキシブチニル (ボラキス) (1mg) 6~9錠分3毎食後

(2) 選択的β3作動薬：禁忌は重篤な心疾患などであり、副作用は尿閉などである。生殖可能な患者への投与は避けること、および、抗不整脈薬を投与中の患者では注意を要する。

- ・ミラベグロン (ベタニス) (25mg) 2錠分1食後

② 排出障害に対する治療

尿道括約筋の過緊張の抑制に α1 遮断薬を、低活動型の膀胱排尿筋に対してコリン作動薬の下記のいずれかを用いる。

(1) α1 遮断薬：副作用は、血圧低下、起立性低血圧、立ちくらみなどであり、起立性低血圧のある患者では注意を要する。

・塩酸タムスロシン（ハルナール D）（0.2mg）1錠分 1 食後（保険適用外）

・ウラビジル（ユブランテル）（15mg）2～4錠分 2 食後

・ナフトビジル（フリバス）（25mg）1錠分 1 食後（保険適用外）

・シロドシン（ユリーフ）（4mg）2錠分 2 食後（保険適用外）

・塩酸プラゾシン（ミニプレス）（0.5mg）3錠分 3 食後（保険適用外）

(2) コリン作動薬：禁忌は、消化管又は尿路の器質的閉塞のある患者で、副作用は下痢、発汗などである。コリン作動性クレーゼを発現することがある。気管支喘息あるいは徐脈・心疾患のある患者では注意を要する。

・臭化ジスチグミン（ウブレチド）（6mg）1錠 分 1 食後

HAM でしばしばみられる膀胱排尿筋-尿道括約筋協調不全 (DSD) に関しては薬剤抵抗性のものも多く、早期の泌尿器科への受診を勧める。自己導尿が必要な場合、泌尿器科を受診することで月 1 回導尿セットが支給される。(泌尿器科における自己導尿指導管理料に入っている。)

f. 下肢の痙性と疼痛に対する治療

対症療法としては、下肢痙性に対して、エペリゾン 150～300 mg/day、バクロフェン 30mg/day、チザニジン 6～9mg/day、ダントロレン 75～150mg/day などが選択される。2005 年より ITB（バクロフェン髄注療法）が日本でも承認され、下肢痙性が非常に強く、内服によるコントロールが困難な例では検討される。下肢痙性が強くリハビリテーション困難なケースでは、ボトックス 150 単位を下肢に筋注し、著明に痙性が改善している。痙性麻痺での保険使用が認められている薬剤である。また、長期進行例では逆に下肢の痙性が消失し、むしろ筋トーンが低下する例がある。このような症例においては、抗痙縮剤を減量ないしは中止する必要がある。疼痛に対してプレガバリン（リリカ）やデュロキセチン（サインバルタ）投与が有効な場合がある。

2. リハビリテーション療法

筋力維持や廃用症候群、拘縮防止目的としては、筋力増強訓練や歩行訓練などのリハビリテーションを行う。リハビリテーションはほかの慢性疾患と同じように関節可動域の保持や筋力保持のため日常的に長期的に行うことが望ましいが、2005 年に実施された HAM 患者の生活実態調査報告で、HAM 患者の半数以上が、継続的なりハを受けていない実態が報告されている。HAM 患者に対する介護ステーションを中心とする通所・在宅リハの積極的連携および支援体制が必要と考えられる。

HAM においては短期的に積極的なりハリ治療を受けることで、運動機能が改善 (PIM スコア、OMDS) することが報告されている。軀幹筋を中心に筋力アップを計ることで、自覚的な改善と歩容さえも改善できる。内反尖足が 2 から 3 度になったら、転倒防止の意味も含め積極的にリストラップ型短下肢装具を導入し、日常生活動作の支援を行なう。

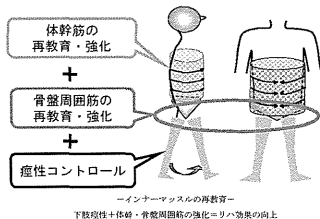
短期集中リハビリテーションの進め方

①障害部位の評価

- 1) 理学療法士・作業療法士による障害部位の評価
- 2) 骨格筋 CT による萎縮筋の評価

②理学療法

- 1) 体幹（腹横筋、内腹斜筋、多裂筋）、骨盤周囲を中心とした筋力強化トレーニング、ストレッチや物理療法による痙性のコントロール、姿勢や歩容の指導、歩行を中心とした ADL 指導を行う。
- 2) 必要に応じて、杖や歩行器を導入し、使用方法の指導を行う。
- 3) ADL 自立度向上へ繋がるリハ強化プログラムを、各個人毎に作成し、4～6 週間の入院リハを実施することが望ましい。1 日 2 単位、40 分。



③効果の判定

- 筋力：MMT
- 痙性：MAS (Modified Ashworth Scale)
- HAM 運動障害：納の運動障害重症度 (OMDS)
- ADL：PIM (Functional Independence Measure)

なお、京都府立医科大学神経内科・リハビリテーション部で「HAM の運動療法」の CD を作成している。

ロボットスーツ HAL などの活用

福祉用ロボットスーツ HAL は CYBERDYNE (株) により開発された装着型動作支援機器で、HAM の歩行障害を改善する可能性がある。HAL を用いた歩行練習は、40 分間、T 字杖 2 本を使用し、HAL を装着して歩行練習を行う。三次元動作解析装置を用いて、歩行中の計測空間に対する骨盤角度、および左右の股関節、膝関節における関節角度を計測し、更に歩幅、ケイデンス、歩行速度を HAL の歩行練習前後で比較した報告がある。共通して左右の歩幅は増大し、歩行速度に改善を認めており、HAL は歩幅の増大に寄与することが示唆されている。HAM 患者の中でも、歩行時に杖を必要とするやや重症例が HAL の歩行練習に適応していると考えられる。

3. 治療法の選択

HAM の症状の進行の具合は患者によってかなり違いがあるため、病勢に則した治療法の選択が求められる。HAM の患者は徐々に進行する脊髄症状のために、歩行困難・排尿障害を来し、その結果 ADL が低下する。しかし、車いす使用を余儀なくされるケースもあれば、杖歩行程度の障害のまま進行がほとんど止まってしまうケースもある。またその進行の具合も、発症から 1、2 年で杖歩行や車いすになる急速に進行したりする例から、発症からゆっくりと進行し慢性に経過する例まで様々である。若年発症者や家族内発症の HAM ではゆっくりと進行する割合が多く、発症年齢が高いほど急速に進行する割合が多くなり、50 歳以上で発症した HAM 患者では半分以上が急速に進行する。急速に進行する時期には積極的に治療を行うことで病勢を止め、ADL の改善とともに症状を安定させることができる。慢性に進行する例でも経過中

に急速に進行することがあるので、その場合は急速進行期の治療に準じる。

a. 急速進行期の定義

急速進行期の診断には、疾患活動性を反映する「進行の早さ」、「髄液細胞数」、「髄液ネオプテリン値」、「末梢血 HTLV-1 プロウイルス量」、「脊髄 MRI」の5つの指標が有用であり、総合的に判断する。

① 運動障害の進行の早さ

急速進行期の定義はしっかりと定義されていないが、「2年以内に納の運動障害重症度 (OMDS) で2段階以上進行した症例」とすることが多い。一般的に、外来で診察しているHAMの患者が数ヶ月～半年でADLが明らかに低下するようであれば急速進行期であるといえる。

② 髄液細胞数・髄液ネオプテリン

HAM213例での検討では、髄液細胞数は6.4±14.2/μl (基準値 <5/μl) と軽度上昇しており、髄液ネオプテリン値も上昇している。急速進行期のHAM患者髄液ネオプテリンは非急速期例の約2倍の上昇が報告されている。また、近年ケモカインであるCXCL10も、病勢を反映して髄液中で上昇していることが報告された。

③ 末梢血 HTLV-1 プロウイルス量

経過を通じてHTLV-1プロウイルス量は、あまり変動しないことが知られている。しかし、短期的に見た場合に、臨床症状の一時的悪化とウイルス量の一時的上昇が同期することが報告されている。

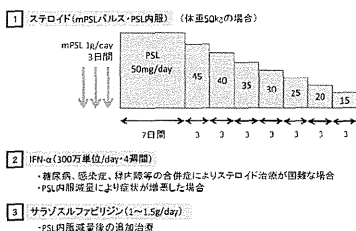
④ 脊髄 MRI

脊髄 MRI 検査のHAMでの定量的データの集積はないが、慢性期の長期経過例では、脊髄の萎縮が画像上散見される。これに対してHAMの急速進行期では、脊髄の腫大やT2WIでの高信号、ガドリニウムによる増強効果を見ることがある。

指標	所見
進行の速い運動障害	2年間でOMDSが2段階以上進行
髄液細胞数	髄液細胞数 10 cells/μl 以上
髄液ネオプテリン	前値と比較して上昇
末梢血 HTLV-1 プロウイルス量	前値と比較して上昇
活動性を示唆する脊髄 MRI 所見	脊髄の腫大あるいはT2WIで高信号域

b. 疾患活動性が高い(急速進行期)症例の治療

HAM患者のなかには、発症してから比較的早期に歩行障害が進行し、納の運動障害重症度(OMDS)のレベルが数ヶ月単位で、時には数週間単位で悪化する疾患活動性の極めて高い症例も存在する。また、比較的緩徐な経過を示していた症例が、出産や感染症などを契機に急速な進行に転ずる場合も稀にあり、日常診療では経過の変化に注意する必要がある。このような急性期には、髄液検査で細胞数、ネオプテリン濃度、CXCL10濃度が高く、また急速に進行する例は高齢者に多いことが知られている。急性期には、抗炎症、抗ウイルス作用を目的とし、ステロイドを基本として、必要に応じてIFN-α、サラゾスルファピリジンで治療を行う。適宜、対症療法およびリハビリテーションを合わせて行う。



① 経静脈的メチルプレドニゾン・バルス療法

急速進行する症例に対しては、経静脈的メチルプレドニゾン・バルス療法 (500~1000mg/day を3日連日)の有効性が報告されている³⁰。その後は下記の維持療法を行う。

② 経口ステロイド維持療法

バルス療法後の維持療法は、経口プレドニゾン 0.5mg/kg/day で開始する。疾患活動性が極めて高く、非高齢者の場合は、プレドニゾン 1.0mg/kg/day を考慮する。初期投与量を2~4週間維持し、目的とする効果が得られたら、数日毎に0.1mg/kg/dayずつ15mg/dayまで減量し、その後はゆっくりと漸減する。減量の途中で症状が悪化する場合は、再度増量し、あらためて漸減する。治療経過が良いケースは、5mg/dayの維持量まで比較的時間に減量できることもあるが、急速進行例では、5~10mg/dayの維持量を必要とする場合もある。プレドニゾン換算で11mg/day以上の長期投与は、副作用の面から好ましくないため、維持量は10mg/day以下をめどに、日常生活を維持するのに必要最低限の量を投与する。急速進行する場合、プレドニゾンの投与を中止し

ても症状が悪化しないケースは稀で、多くは低用量の継続投与が必要となる。

c. 疾患活動性が中等度の症例の治療

疾患活動性が中等度の症例には、少量のプレドニゾンの内服する。インターフェロンαの間歇投与 (300万U筋注/週2回) やサラゾスルファピリジンを用いることもある。適宜、対症療法・リハビリテーションを加える。

HAM患者の約8割は、症状が緩徐に進行する経過を示す。このような症例は、一般的に納の運動障害重症度のレベルが1段階悪化するのに数年を要するので、症状の進行具合を把握するのが容易ではない。歩行のスピードや持続的に歩行できる距離に変化がないか、問診で確認することは有用であるが、疾患活動性を評価する上で髄液検査の有用性は高い。髄液検査では、細胞数は正常から軽度増加を示し、ネオプテリン濃度、CXCL10濃度は中等度増加を示す。ステロイド治療を実施する前に髄液検査を実施し、ステロイド治療を検討するべき炎症の存在について確認することが望まれる。なお、有効性よりもステロイド治療による副作用が上回る場合は、投与しない。

経口ステロイド療法

通常、経口プレドニゾン 3~10mg/dayの継続投与で治療効果を示すことが多いが、緩徐進行例においても疾患活動性の個人差は幅広く、投与量は慎重に決定する。

- ① 比較的軽症 (納の運動障害重症度が grade 4 以下) で罹病期間が比較的短い症例は、経口プレドニゾン 3~5mg/day の継続投与で高い有効性を示すことが多い。
- ② 障害レベルが中等症 (納の運動障害重症度が grade 5~8) で罹病期間が比較的長い症例は、経口プレドニゾン 5mg/day 以下の継続投与で有効性を示す場合もあれば、経口プレドニゾン 5~10mg/day の継続投与を必要とする症例もある。

③ 障害レベルが重度（納の運動障害重症度が grade 9 以上）で罹病期間が長い症例は、状態により治療目標が異なってくる。例えば、車椅子からトイレやベッドへの移乗が自力で可能な場合は、その機能維持が必要で、経口プレドニゾン 5mg/day 以下の継続投与が有効なことがある。ただし、重症者は感染症や骨粗鬆症などのリスクがより高いので、その適応についてはより慎重に判断することが望まれる。

d. 疾患活動性が低い症例の治療

HAM は、発症してから長期にわたり、症状がそれほど進行しないケースがある。また、ある程度の障害レベルに到達していても、罹病期間の長い場合には、数年間以上症状がほとんど進行しない状態になっているケースもある。このような症例では、髄液検査でも細胞数、ネオプテリン濃度、CXCL10 濃度が低い、あるいは正常範囲のことが多い。このように疾患活動性が低い症例に対しては、ステロイド治療の適応は乏しいと考えられる。また、他の免疫調整薬の適応についても一定の見解は得られていない。一般的には、痙縮が強い症例への抗痙縮剤の投与や排尿障害の治療、およびリハビリテーションの継続が行われることが多い。

4. 治療効果の判定

HAM の疾患活動性を反映する「臨床症状の改善」、「髄液細胞数、髄液ネオプテリン値」、「末梢血 HTLV-1 プロウイルス量」、「脊髄 MRI による脊髄腫大または T2WI 高信号」の指標を用い、総合的に治療効果を判定する。HAM 患者における抗 HTLV-1 抗体価（PA 法）はキャリアなどに比して低位に高いことが知られているが抗 HTLV-1 抗体価の高さが病勢を表してはいない。よって治療の評価には使用しない。

量静注や経口ステロイド投与後、これらの異常所見が改善することが多い。

a. 臨床症状の改善

HAM の機能障害に対する治療効果を判定するためには、運動障害、感覚障害、排尿障害を評価する。運動障害の評価は、下肢筋力、痙性の程度、10m 歩行時間、納の運動障害重症度 (OMDS) などが用いられる。感覚障害の評価は、しびれや痛みを伴う症例に関しては、その程度を問診することによって治療効果を評価しやすい。また排尿障害の評価は、泌尿器科との連携が理想であるが、夜間頻尿、残尿感、尿勢、尿漏れ等の程度を評価する。また、患者自身による治療効果の評価は極めて重要である。治療が日常生活動作レベルや QOL の改善につながっているか、副作用によって悩んでいないか、等を全般的に判断することが求められる。Visual Analog Scale (VAS) スケールを利用して全般的な改善度を把握すると、定量的に評価することが可能である。

b. 髄液検査による炎症所見の改善

有効性のモニタリングとしても、髄液の細胞数、ネオプテリン、CXCL10 濃度の低下は有用である。

c. 末梢血 HTLV-1 プロウイルス量の減少

HAM の発症および悪化には、HTLV-1 プロウイルス量の増大が関与していると報告されており、治療にてプロウイルス量が減少するか検討する。現在まで、ステロイド治療や、 α インターフェロン治療でウイルス量の低下が認められたとする報告が見られるが、プロウイルス量の変化なく症状改善を見ることもある。

d. 脊髄 MRI 所見の改善

急速進行期に脊髄 MRI にて脊髄腫大や T2WI で高信号、あるいは造影 MRI で造影効果を認める症例がいるが、このような例では治療後の MRI 検査が有用である。メチルプレドニゾン大

文献

- Osame M, Matsumoto M, Usuku K, et al. Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to human T-lymphotropic virus type I and adult T-cell leukemia like cells. *Ann Neurol*. 21:117-122, 1987
- Osame M, Igata A, Matsumoto M, et al. HTLV-I-associated myelopathy (HAM) Treatment trials, Retrospective survey and clinical and laboratory findings. *Hematol Rev*. 3: 271-284, 1990
- Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, et al. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol*. 2(5): 345-355, 1996
- Duncan J, Rudge P. Methylprednisolone therapy in tropical spastic paraparesis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 53: 173-174, 1990.
- Croda M, de Oliveria A, Vergara M, et al. Corticosteroid therapy in TSP/HAM patients: the results from a 10 years open cohort. *J Neurol Sci*. 269: 133-137, 2008
- Izumo S, Goto I, Itoyama Y, Okajima T, Watanabe S, Kuroda Y, Araki S, Mori M, Nagataki S, Matsukura S, Akamine T, Nakagawa M, Yamamoto I, Osame M. Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology*. 46(4):1016-21, 1996
- Kataoka A, Imai H, Inayoshi S, Tsuda T. Intermittent high-dose vitamin C therapy in patients with HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 56(11):1213-6, 1993
- Matsuzaki T, Saito M, Usuku K, Nose H, Izumo S, Arimura K, Osame M. A prospective uncontrolled trial of fermented milk drink containing viable *Lactobacillus casei* strain Shirota in the treatment of HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurol Sci*. 237(1-2),75-81, 2005

付録：HAM 患者のサポート Q&A

Q1. 母が HAM と診断されました。自分も含め家族に感染がないかどこで検査できますか？

A: HTLV-1 感染の有無は、採血で血清抗 HTLV-1 抗体の有無を検査します。外注検査で可能なので、基本的にはどこの医療機関でも検査できます。検査したい項目「血清抗 HTLV-1 抗体検査」をはっきりと申し出たほうがスムーズに検査を受けられるでしょう。保健所で検査可能な場合があります。妊婦の方は現在、妊婦検診の検査項目に入っています。献血で、抗 HTLV-1 抗体検査結果通知にチェックをすると、陽性者のみ報告がきます。乳幼児の場合は小児科で検査してもらってください。3歳未満では、母親からの移行抗体による陽性や、あとで陽転化する可能性があり、判断が難しい例があります。

Q2. HAM は公費負担の特定疾患になっていませんが、治療費を含め補助をうけられる制度がありますか？

A: HAM は、2008 年 6 月 23 日神経免疫疾患の難病指定研究疾患に登録されましたが、公費負担対象ではありません。そこで、補助を受ける場合、身体障害者手帳(肢体不自由用)、障害年金診断、介護保険制度がありますので、都道府県の難病相談支援センターにお問い合わせ下さい。

Q3. 65 歳未満ですが、介護保険はつかえないでしょうか？

A: 65 歳未満でも、以下の介護保険特定疾患に該当するときには申請可能です。1.回復の見込みのない癌(白血病除外)、2.関節リウマチ、3.筋萎縮性側索硬化症 4.後縦靭帯骨化症 5.骨折を伴う骨粗鬆症 6.初老期における認知症 7.進行性核上性麻痺・大脳皮質基底核症及びパーキンソン病 8.脊髄小脳変性症 9.脊柱管狭窄症 10.早老症(ウェルナー病) 11.多系統萎縮症 12.

糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症および糖尿病性網膜症
13.脳血管疾患 14.閉塞性動脈硬化症 15.慢性閉塞性肺疾患
16.両側の膝関節又は股関節に著しい変形を伴う変形性関節症

Q4. 自宅に手すりをつけるなど部屋の改装をしたいが、補助をうけられますか？

A: 自費で全部まかなえない場合、介護保険や身体障害者手帳(1、2級)を利用して、負担軽減が可能です。但し、補助金には限度額があるので、見積もりのとき相談してください。介護保険では、住宅改修支給が 20 万円上限で 9 割補助です。不明な場合は、相談支援センター、病院内ソーシャルワーカー、地域包括支援センター、各都道府県の難病相談センターにお問い合わせしてください。手帳を利用する場合、許可がおりるのに時間がかかります。

Q5. 介護保険の申請はどうするのですか？

A: ご本人か家族が市区町村の窓口で、現在、かかりつけの主治医を指定して、申請してください。主治医宛てに市区町村から主治医意見書が送られて、記載後、市区町村に送られます。その後、調査員が自宅か、入院中であれば、病院のほうに調査にきて、コンピューター入力で審査されます。この際、必ず、家族か、患者をよく知る人がそばにいないと必要です。審査結果が出たら、定期的な更新がありますので、必ず、かかりつけ医を受診して下さい。病院入院中は、ソーシャルワーカーが申請手続きの代行をする場合もあります。なお、状態が悪化した場合は、介護保険の区分変更申請がいつでもできます。

Q6. 車椅子や補装具の補助、タクシーなどの控除やサービスをうけるにはどうしたらいいですか？

A: 都道府県の窓口で身体障害者手帳(肢体不自由)の申請をします。身体障害者診断書・意見書(肢体不自由用)は、身体障害福祉法 15 条の指定医資格のある医師に記載してもらえます。基本的に、症状(障害)が固定してから 6 ヶ月以上経過していることが申請の条件です。地域によっては、交付後も再認定の義務のある地域があり、都道府県のホームページを確認して下さい。実際、役に立つサービス、控除がうけられるのは、身体障害者手帳の 2 級以上です。

Q7. 年金を払っていて、経済的補助を受ける場合はどうしたらいいですか？

A: 障害年金診断書の申請が可能です。但し、年金加入者のみが受け取れます。病気が発症して 1 年 6 ヶ月後申請可能です。診断書代は 3150 円から 7350 円までと病院施設で異なりますので、病院の受付でお問い合わせ下さい。身体障害者手帳の等級とは異なります。

Q8. 在宅療養していますが、訪問リハビリテーションや訪問入浴、ホームヘルパーを頼む場合どうしたらいいですか？

A: 介護保険をとったうえで、かかりつけ病院のソーシャルワーカーに相談するか、ケアマネジャーのいる相談支援センターや地域包括支援センターに相談してください。

Q9. 独り暮らしですが、食事の配達とかできますか？

A: 現住所のある地域包括支援センターに各自で連絡すると、調査のうえ、訪問給食サービスが受けられます。地域センターの連絡先がわからない場合、自治体の長寿福祉課などの担当部署にお問い合わせください。

Q10. 自己導尿していますが、泌尿器科以外でも導尿セットは手に入りますか？

A: 通常、泌尿器科以外でも手に入りますが、常時、準備されていないので注文になります。泌尿器科でもらったほうが、在宅自

糖尿病性末梢神経障害、糖尿病性腎症および糖尿病性網膜症
13.脳血管疾患 14.閉塞性動脈硬化症 15.慢性閉塞性肺疾患
16.両側の膝関節又は股関節に著しい変形を伴う変形性関節症

Q4. 自宅に手すりをつけるなど部屋の改装をしたいが、補助をうけられますか？

A: 自費で全部まかなえない場合、介護保険や身体障害者手帳(1、2級)を利用して、負担軽減が可能です。但し、補助金には限度額があるので、見積もりのとき相談してください。介護保険では、住宅改修支給が 20 万円上限で 9 割補助です。不明な場合は、相談支援センター、病院内ソーシャルワーカー、地域包括支援センター、各都道府県の難病相談センターにお問い合わせしてください。手帳を利用する場合、許可がおりるのに時間がかかります。

Q5. 介護保険の申請はどうするのですか？

A: ご本人か家族が市区町村の窓口で、現在、かかりつけの主治医を指定して、申請してください。主治医宛てに市区町村から主治医意見書が送られて、記載後、市区町村に送られます。その後、調査員が自宅か、入院中であれば、病院のほうに調査にきて、コンピューター入力で審査されます。この際、必ず、家族か、患者をよく知る人がそばにいないと必要です。審査結果が出たら、定期的な更新がありますので、必ず、かかりつけ医を受診して下さい。病院入院中は、ソーシャルワーカーが申請手続きの代行をする場合もあります。なお、状態が悪化した場合は、介護保険の区分変更申請がいつでもできます。

Q6. 車椅子や補装具の補助、タクシーなどの控除やサービスをうけるにはどうしたらいいですか？

Q15. 車椅子を購入する場合、どうすればいいですか？

A: 手帳でつくる場合と自費で作る場合で、かかる時間が異なります。福祉装具をそろえているところには既製品がありますが、介助用になります。できれば、車椅子を体型に応じて計測してもらい、オーダーメイドで技士さんに作製してもらったほうが日常生活には便利になります。電動車椅子も折りたたみ式や、キャタピラ式などがあります。

Q16. レスパイト入院の説明がありました。ショートステイと何が違いますか。

A: レスパイトとは、介護から離れられずにいる家族を一時的に、一定の期間、障害児（者）の介護から開放することによって、日頃の心身の疲れを回復するための援助と定義されています。実際は、緊急のショートステイができない場合、病院に一時入院するものです。ショートステイのように期間限定はありません。多くは、介護者が用事で長期に家を空けたり、介護者が入院したり、介護疲れがあったりした場合になります。日頃、緊急で入院可能な施設を見つけておく事が大事です。東京都ではレスパイト入院を患者・家族からの登録性として、レスパイト入院用のベッドを確保して東京都福祉保険局が予約を管理しています。都道府県によって制度が異なりますので、県のホームページをご覧ください。

Q17. よく腎盂腎炎をおこして、泌尿器科を受診しますが、泌尿器科以外のところで治療してもいいですか？

A: HAM の場合、お酒飲みすぎた後や、水分摂取不良、突然尿が出なくなったとき尿路感染症を起こしやすいようです。抗生剤などによる治療がすぐできるように泌尿器科のかかりつけ医を決めておくとういでしょう。

Q18. HAM を専門にみてる施設を教えてください。

4. 介護者が不自由、独り暮らしで食事サービスが必要な場合
現住所のある地域包括支援センターへ各自が連絡し、訪問給食手続きをしてください。

A: スマイルリボン（HTLV をなくす会）から発行された「教えて！HTLV-1 のこと」に主な施設が掲載されています。また、「HTLV-1 情報サービス」というウェブサイト (<http://WWW.htlv1joho.org>) でも、診療施設を検索することができます。HAM の項目をご覧ください。

Q19. HAM 患者が利用可能な公的社会的資源にはどのようなものがありますか？

A: 便利なサービスの確保や補助費について簡単に紹介します。

1. 身体障害者手帳（肢体不自由）
2 級以上で各種サービスの控除があります(通院用の車のガソリン代、タクシー代、車椅子や補装具の補助、自宅改修補助など)。原則、症状が固定されてから 6 ヶ月以降に申請が可能となります。
2. 障害年金診断書
経済的補助として年金加入者が受け取れるものですが、身体障害者手帳診断書の等級とは異なります。発症 1 年 6 ヶ月後、就労が困難な場合に申請可能です。
3. 介護保険
65 歳未満であっても、特定の疾患に該当するときは介護保険を申請できます。（Q.3 を参照）

サービスの内容は、デイサービス(通所介護)、デイケア(通所リハビリテーション)、居宅療養管理指導、ホームヘルプ、訪問入浴、訪問リハビリテーション、訪問介護、住宅改修費支給(20 万円上限で 9 割補助)、福祉用具レンタル、特定福祉用具販売(懸掛便座、入浴補助用具、特殊尿器、簡易浴槽、移動用リフトのつり具：10 万円上限に購入費の 9 割支給)、ショートステイ、特定施設入居者生活介護（有料老人ホーム等に入居している高齢者に対する介護）などがあります。