

- myelopathy/tropical spastic paraparesis," *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, vol. 6, no. 3, pp. 316–322, 1999.
- [109] K. S. Jones, C. Petrow-Sadowski, Y. K. Huang, D. C. Bertollette, and F. W. Ruscetti, "Cell-free HTLV-1 infects dendritic cells leading to transmission and transformation of CD4<sup>+</sup> T cells," *Nature Medicine*, vol. 14, no. 4, pp. 429–436, 2008.
- [110] P. Jain, S. L. Manuel, Z. K. Khan, J. Ahuja, K. Quann, and B. Wigdahl, "DC-SIGN mediates cell-free infection and transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 by dendritic cells," *Journal of Virology*, vol. 83, no. 21, pp. 10908–10921, 2009.
- [111] S. L. Manuel, T. D. Schell, E. Acheampong, S. Rahman, Z. K. Khan, and P. Jain, "Presentation of human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) Tax protein by dendritic cells: the underlying mechanism of HTLV-1-associated neuroinflammatory disease," *Journal of Leukocyte Biology*, vol. 86, no. 5, pp. 1205–1216, 2009.
- [112] S. Rahman, S. L. Manuel, Z. K. Khan et al., "Depletion of dendritic cells enhances susceptibility to cell-free infection of human T cell leukemia virus type 1 in CD11c-diphtheria toxin receptor transgenic mice," *Journal of Immunology*, vol. 184, no. 10, pp. 5553–5561, 2010.
- [113] S. Rahman, Z. K. Khan, B. Wigdahl, S. R. Jennings, F. Tangy, and P. Jain, "Murine FLT3 ligand-derived dendritic cell-mediated early immune responses are critical to controlling cell-free human T cell leukemia virus type 1 infection," *Journal of Immunology*, vol. 186, no. 1, pp. 390–402, 2011.
- [114] C. R. Nascimento, M. A. Lima, M. J. D. A. Serpa, O. Espindola, A. C. C. Leite, and J. Echevarria-Lima, "Monocytes from HTLV-1-infected patients are unable to fully mature into dendritic cells," *Blood*, vol. 117, no. 2, pp. 489–499, 2011.

# 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、進行性の痙攣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

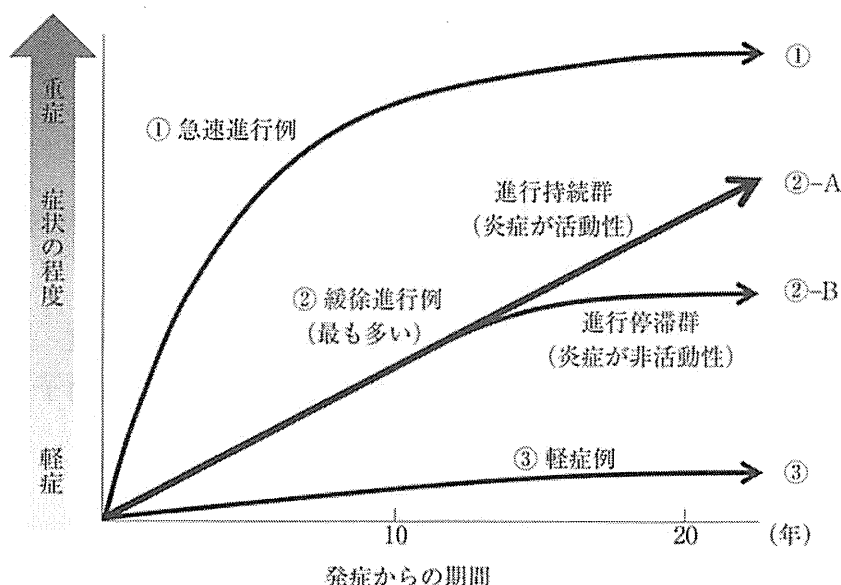


図1 HAMの臨床経過の特徴

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<sup>1)</sup>、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

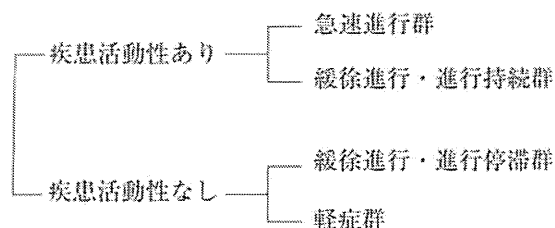


図2 HAMの病型分類(案)

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’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、周囲の神経細胞やグリア細胞には確認されていない<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>。

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細胞などにより周囲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

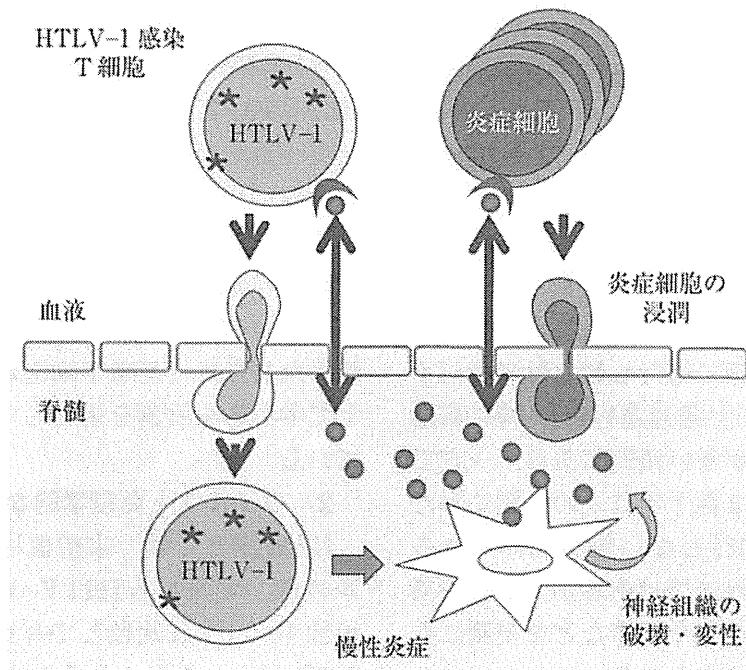


図3 HAMの病態

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<sup>9)</sup>。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<sup>9)</sup>、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 $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )の市販後調査の報告でも、その傾向が認められている<sup>7)</sup>。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- $\alpha$ 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<sup>8-11)</sup>(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<sup>11)</sup>。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<sup>11)</sup>。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 <sup>8)</sup>	オープン	プレドニゾン	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 <sup>9)</sup>	case series	メチルプレドニゾン	500 mg×5 days		9	6/9	効果は一過性		
2008	ブラジル	Croda M. et al <sup>10)</sup>	case series	メチルプレドニゾン	1 g×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 <sup>11)</sup>	オープン	プレドニゾン	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%	髄液ネオプテリン減少		
				メチルプレドニゾン	500 mg-1 g×3 days			69.5% (1>)			
				インターフェロン $\alpha$	3 MU/day×30 days			10 32		60% 62.5%	急速進行型が対象 効果の持続なし
1996	日本	Izumo S. et al <sup>12)</sup>	多施設 二重盲検 無作為抽出	インターフェロン $\alpha$	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 <sup>13)</sup>	case series	インターフェロン $\alpha$	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 <sup>7)</sup>	Phase IV 市販後調査	インターフェロン $\alpha$	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 <sup>14)</sup>	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 <sup>15)</sup>	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&gt;) : 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	足の指も動かせない
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<sup>9,10</sup>。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<sup>11</sup>。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<sup>12</sup>。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<sup>13</sup>、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<sup>7</sup>。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<sup>14</sup>、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<sup>16)</sup>、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<sup>17)</sup>、tenofovirを用い

たパイロット試験<sup>18)</sup>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- $\alpha$ の併用療法<sup>17)</sup>、抗CCR4抗体療法<sup>19)</sup>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。

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- $\alpha$  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- $\alpha$  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.

## 特集◇神経・筋疾患の病態と診断・治療 (III)

## ウイルス感染と神経疾患

中川 正法 京都府立医科大学大学院神経内科学

Key words : ウイルス性髄膜炎・脳炎, レトロウイルス感染症, 遅発性ウイルス感染症

## はじめに

神経組織は, Blood Brain Barrie (血液脳関門) または Blood Nerve Barrie (血液神経関門) によって病原微生物の侵入から保護されているが, ウイルスの向神経性, 特異的レセプターおよび神経組織における免疫機構の特殊性のために, ウイルス感染による中枢神経系, 末梢神経系の疾患が引き起こされる (表1)。抗ウイルス薬の開発により, ある程度は治療が可能になってきているが, いずれの病態においても感染予防が重要である。本稿では, ウイルス感染が原因となる主な神経疾患について概説する (表2)。

## I. ウイルス性髄膜炎・脳炎

ウイルス性髄膜炎の臨床的特徴は, 急性発症の頭痛, 発熱, 悪心・嘔吐, 項部硬直, Kernig 徴候, 軽度の意識障害, 羞明, 聴覚過敏, 眼球圧痛などである。頭痛が光, 音により増強することが特徴的である。脳脊髄液検査では, 単核球優位の細胞数増多, 蛋白濃度の軽度増加を認める。糖濃度は一般的に正常範囲であるが, 低下する例もある (表3)。頭部CT・MRIでは, 一般的に特異的变化に乏しい。原因ウイルスの診断は, 髄液からのウイルス分離, ウイルス抗体価, PCR法などにより行う。ムンプス, エンテロウイルス (エコー, コクサッキーなど), ヘルペスウイルス感染によることが多い。通常は

表1 神経系のウイルス感染症の特徴

- |   |
|---|
| 1) Blood Brain Barrie (血液脳関門), Blood Nerve Barrie (血液神経関門) の存在<br>2) ウイルスの向神経性<br>3) 特異的レセプターの存在<br>4) 神経組織における免疫機構の特殊性 <ul style="list-style-type: none"> <li>・免疫抵抗性が低い             <ul style="list-style-type: none"> <li>細胞性免疫不全の存在 (AIDS, 進行性多巣性白質脳炎など)</li> </ul> </li> <li>・ウイルスの持続感染・潜伏感染をきたし, 再活性化する (亜急性硬化性全脳炎など)</li> <li>・免疫学的寛容を誘発する</li> <li>・宿主の免疫機構に補足されないように変異を起こす (HIV など)</li> <li>・ウイルス遺伝子が宿主DNAへ組み込まれる (レトロウイルス, ヘルペスウイルスなど)</li> </ul> |
|---|

表 2 ウイルス感染による主な神経疾患

ウイルス性髄膜炎・脳炎
レトロウイルス感染症
HIV-1 感染症
HIV 脳症
HIV 関連脊髄症
HIV 関連末梢神経障害
免疫再構築症候群
HTLV-1 (ヒト T 細胞白血病ウイルス: human T cell lymphotropic virus type 1) 感染症
HAM (HTLV-1 associated myelopathy)
遅発性ウイルス感染症
亜急性硬化性全脳炎 subacute sclerosing panencephalitis : SSPE
進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML)
その他のウイルス感染症
急性灰白髄炎 (acute poliomyelitis) (ポリオ polio)
帯状疱疹 herpes zoster
Ramsay Hunt 症候群
狂犬病 rabies

表 3 各種髄膜炎および関連疾患の平均的な髄液所見

髄膜炎など	細胞数 (/ $\mu$ L)	総蛋白 (mg/dL)	糖濃度	備考
ウイルス性	50~1,000 (M)	<100	低下する例もある	ムンプス エンテロ系ウイルス 単純ヘルペス 帯状ヘルペス
細菌性	>1,000 (P)	100~1,000	高率に低下	
真菌性	50~1,000 (M)	50~300	高率に低下	クリプトコックス
結核性	50~1,000 (M)	100~500	高率に低下	アデノシンデアミナーゼ上昇 結核菌の PCR 陽性
癌腫性	<100 (P)	<200	約半数で低下	腫瘍細胞の細胞診
サルコイドーシス	<50 (P)	50~100	正常範囲	
Behçet 症候群	<300 (M, P)	<100	約半数で低下	
くも膜下出血	増加	増加	正常範囲	キサントクロミー

M : 単核球 P : 多核球

対症療法で軽快するが、ヘルペスウイルス感染の場合には、アシクロビルやピダラビン等の投与を行う。

単純ヘルペス脳炎は重篤なウイルス性脳炎のひとつである。単純ヘルペスウイルス (HSV) 1 型株 (HSV-1) 感染が主に側頭葉や大脳辺縁

系に起こり、髄膜刺激症状、記憶障害、人格変化、言語障害、意識障害、痙攣発作などを引き起こす。抗ウイルス薬を使用しても致死率 10% と比較的高い。脳炎からの回復例でも人格障害、記憶障害などの後遺症が約 3 割に残る。頭部 MRI T2 強調画像では側頭葉に左右差のある高

信号を認め、脳血流 SPECT では高集積を認める。脳波検査では、一側・両側側頭葉の徐波または周期性棘波 (PLEDs) を認める。髄液中の HSV を検出することで診断される。アシクロビル、ピダラビンが有効である。HSV-2 感染は脊髄炎の原因となることがある。日本神経感染症学会から単純ヘルペス脳炎診療ガイドラインが出されている<sup>1)</sup>。

インフルエンザ脳症は、インフルエンザ流行中にみられる小児の脳症で、意識障害、けいれん、異常言語・行動発作が出現し、死亡率も高い。全身および中枢神経系での炎症性サイトカインの産生過剰が病態の中心にあるとされている。約9割の例でPCR法により髄液からインフルエンザウイルスが検出される。治療法として、抗ウイルス薬(オセルタミビル)、メチルプレドニゾロン・パルス療法、ガンマグロブリン大量療法の有用とされている。インフルエンザ脳症ガイドラインが出されている<sup>2)</sup>。

## II. レトロウイルス感染症

レトロウイルスは逆転写酵素を持つ一本鎖 RNA ウイルスである。外在性レトロウイルスのレンチウイルス亜科の HIV-1, HIV-2, オンコウイルス亜科の HTLV-1, HTLV-2 などがヒトに感染して、神経疾患である NeuroAIDS (HIV 感染に伴う神経合併症) や HAM (HTLV-1 Associated Myelopathy) を引き起こす。

## III. NeuroAIDS (HIV 感染に伴う神経合併症)

HIV 感染によって引き起こされる神経障害の総称である。NeuroAIDS は、AIDS 脳症や薬剤関連末梢神経障害など極めて多彩である(表4)。抗レトロウイルス療法 (ART: anti-retroviral therapy) により、全 NeuroAIDS の発症は大幅に減少した。しかし、わが国における HIV 感染者・AIDS 患者数は毎年増加傾向にある。AIDS 指標疾患における割合は、HIV 脳症 4.1%, トキソプラズマ脳症 1.9%, 進行性多巣性白質脳症 (PML) 1.3% である。ART に関連

表 4 HIV 感染による神経合併症 (NeuroAIDS)

AIDS 脳症
軽度認知機能障害
脊髄症
パーキンソン病/症候群
脳梗塞・脳出血
トキソプラズマ脳炎
進行性多巣性白質脳症 (PML)
脳原発リンパ腫
サイトメガロウイルス脳炎
アメーバ脳炎
クリプトコックス髄膜炎
ヘルペス髄膜炎
単純ヘルペス
水痘ヘルペス
無菌性髄膜炎
結核性髄膜炎
運動ニューロン病
末梢神経障害
感覚優位多発神経炎
ギラン・バレー症候群
慢性炎症性脱髄性神経炎 (CIDP)
サイトメガロウイルス関連神経炎
脳神経炎 (顔面神経麻痺など)
薬剤関連
筋疾患
多発性筋炎
ネマリンミオパチー
薬剤関連ミオパチー

して、PML, 免疫再構築症候群, 薬剤耐性による日和見感染, 薬剤関連神経障害, 脳血管障害に注意が必要である<sup>3)</sup>。

## IV. HIV 脳症

HIV 脳症は HIV 感染により引き起こされる認知運動障害であり、主に AIDS 発症時期に著明となり亜急性に進行するが、緩徐進行性の経過を示す例もある。HIV 感染を知らない、あるいは治療を自己中断して認知機能障害を発症する患者の割合が増加している。

急性感染期には、発熱、発疹、リンパ節腫脹などを示す。その後、数年の無症候期を経て、

表 5 HAM/TSP 診断指針 (WHO)

**臨床診断**

慢性痙性対麻痺の多彩な臨床像が初診時からそろっているとは限らず、発症初期の HAM/TSP では単一の徴候または身体所見のみが認められることもある。

1. 年齢ならびに性  
多くは孤発例で成人期発症。時に家系内発症や小児期発症。女性に多い。
2. 発症様式  
通常緩徐な発症であるが、急激な発症のこともある。
3. 主要な神経学的症候
  - 1) 慢性痙性対麻痺。通常緩徐進行性。時に、初め進行した後に症状の停止する例あり
  - 2) 両下肢 (特に近位部) の筋力低下
  - 3) 膀胱障害は通常初期症状。便秘は通常後期症状。インポテンツや性欲減退もまれでない。
  - 4) 刺痛・ジンジン感・灼熱感などのような感覚症状のほうが他覚的身体所見よりも優位
  - 5) 下肢に放散する下部腰痛がまれでない。
  - 6) 振動覚はしばしば障害されるが、固有感覚はより保たれる。
  - 7) 下肢反射亢進, しばしば足クローヌスや Babinski 徴候を伴う。
  - 8) 上肢反射亢進, しばしば Hoffmann 徴候や Tromner 徴候陽性。上肢脱力は認めないこともある。
  - 9) 下顎反射の亢進例も存在
4. より出現頻度の少ない神経学的所見  
小脳症状・視神経萎縮・難聴・眼振・その他の脳神経障害・手指振戦・アキレス腱反射の減弱または消失 (痙攣・認識力障害・認知症・意識障害はほとんどみられることはない)
5. HAM/TSP に伴う他の神経学的症候  
筋萎縮・筋束性攣縮 (まれ)・多発筋炎・末梢神経障害・多発神経炎・脳神経炎・髄膜炎・脳症
6. HAM/TSP に伴う系統的症候  
肺炎・ぶどう膜炎・Sjogren 症候群・関節障害・血管炎・魚鱗癬・クリオグロブリン血症・単クローン性免疫グロブリン血症・成人 T 細胞白血病

**実験室的診断**

- 1) HTLV-1 抗体または抗原が血清ならびに髄液に存在すること
- 2) 髄液に軽度のリンパ球性細胞増多をみることがある。
- 3) 血液あるいは髄液中に核の分葉したリンパ球を認めることがある。
- 4) 脳脊髄液中に軽度から中等度の蛋白増多を認めることがある。
- 5) 可能なら血液あるいは脳脊髄液からの HTLV-1 ウイルスの分離

(鹿児島大学 WHO 学術会議, 1988) TSP : tropical spastic paraparesis

CD4 陽性 T リンパ球が  $200/\mu\text{l}$  以下になると指標疾患を併発し AIDS 期になる。HIV 脳症に特異的な症状はないが、認知機能低下、抑うつ、巧緻運動障害、運動麻痺などを示すことが多い。頭部 MRI で大脳萎縮と白質変化を認めることが多い。脳血流 SPECT では前頭部の集積低下が報告されている。HIV 感染者の高次脳機能検査では前頭葉機能低下が示唆される。アルツハイマー病などの認知機能低下を示す疾患との鑑別が必要である。

HIV 脳症では、多核巨細胞を伴う HIV 脳炎と大脳皮質の神経変性病態が知られている。脳

内血管周囲に存在する HIV-1 感染マクロファージとミクログリアが病態の中心である。HIV 脳症患者脳組織からは CCR5 をコレセプターとするマクロファージ指向性 HIV-1 が検出され、神経細胞やオリゴデンドログリアへの感染はなく、間接的細胞障害が病態の中心である。

HIV 脳症の予後は不良であるが、ART で免疫力が改善し認知機能の改善がみられることもある。米国での ALLRT 調査などでは、ART 中でも軽症の認知障害患者が相当数いること、逆に軽症認知障害が残存する場合や ART が奏

功しても新たに認知障害が発症することが指摘されている。

治療としては、CD4陽性Tリンパ球数が350/ $\mu$ Lより多い段階での治療開始が推奨されている。ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、インテグラーゼ阻害剤、侵入阻害剤などの抗ウイルス薬を3~4種類組み合わせて治療する。服薬率100%を目標に基本的に生涯にわたって継続する<sup>4)</sup>。

ART開始後にHIVウイルス量が減少し、CD4陽性Tリンパ球が上昇する過程でみられる感染・炎症の再燃・顕在化を免疫再構築症候群(Immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS)という。病理学的には、白質を中心に小血管周囲へのCD8陽性T細胞を主体とする著明な細胞浸潤、軸索・髄鞘の変性を特徴とする。一般的に致死的である。

HIV-1関連脊髄症は、緩徐進行性の痙性対麻痺で感覚性運動失調、神経因性膀胱を合併することが多い。側索・後索にマクロファージの活性化と空胞変化が多くみられる(vacuolar myelopathy)。HIV-1感染による末梢神経障害には表4に示す疾患があるが、感覚優位多発神経炎(HIV-SN)が最も多い。歩行時や夜間に悪化する“痛み”、“不快な異常感覚”が特徴的である。

## V. HTLV-1 (ヒトT細胞白血病ウイルス: human T cell lymphotropic virus type 1) 感染症

HTLV-1は主にCD4陽性Tリンパ球に感染し、さまざまな免疫異常を引き起こす。代表的疾患として、HTLV-1関連脊髄症(HAM: HTLV-1 associated myelopathy)と成人T細胞白血病(ATL)がある。

## VI. HAM (HTLV-1 associated myelopathy)<sup>5)</sup>

HAMは、HTLV-1感染者の一部に発症する錐体路障害が前景に立つ緩徐進行性の脊髄疾患

で、髄液・血清の抗HTLV-I抗体が陽性である。末梢血の感染細胞数(HTLV-1プロウイルス量)が健康なHTLV-1保因者(キャリア)より高値である。2008年に厚生労働省特定疾患に指定された。HTLV-1感染者は全国で約108万人存在し、感染者の数%にHAMあるいはATLを発症する。最近、関東、関西などの都市圏でのHAM患者が増加している。感染経路は、母乳を介する母子間垂直感染、輸血、性交渉である。男女比は1:2.4で女性に多い。

臨床所見として、痙性対麻痺、腰帯部の筋力低下、腱反射亢進、腹壁反射消失、バビンスキー徴候を認める。下顎反射は通常正常である。下肢優位の感覚障害、排尿障害、便秘、下半身の発汗障害、起立性低血圧、インポテンツなどを認めることが多い。小脳症状、眼球運動障害、手指振戦などを示す例もある。若年発症例では低身長傾向がある。

白血球・血小板減少、血清IgG・IgDの増加、IgEの減少、CD4/8比高値を示すことが多い。末梢血単核球中のHTLV-1プロウイルス量の測定は、HTLV-Iキャリアとの鑑別や病勢把握の参考となる。髄液所見では、軽度の細胞数・IgG・ネオプテリン・IP10などの増加を示す。頭部MRIではT2強調画像、FLAIR画像にて多発性白質病変を認めることがある。脊髄MRIでは、数~10数%に脊髄内信号異常を認める。傍脊柱筋の針筋電図では障害レベルに対応して脱神経所見を認める。末梢神経伝導検査異常を示す例もある(表5)。

抗HTLV-I抗体陽性の症例において、多発性硬化症、視神経脊髄炎、頸椎症性脊髄症などとの鑑別が重要となる。いずれの疾患においても抗HTLV-I抗体価、HTLV-Iプロウイルス量、抗アクアポリン4抗体、電気生理学的検査所見が参考となる。まれにATLの合併例もある。一般的に緩徐進行性であるが、時に急速に進行する例がある。

比較的急速に症状が進行している例には、ステロイドホルモン大量投与、インターフェロン $\alpha$ 注射(保険適応あり)などを行う。合併症の

治療, リハビリテーション, 排便・排尿ケア, 心理的サポートが重要である。新規治療法として, プロスルチアミン療法, フコイダン療法, バクロフェン髄注療法 (ITB 療法) などが試みられている。

胸髄中下部の左右対称性の側索, 前側索, 後索腹側部の変性, 血管周囲から実質内に拡がる小円形細胞の浸潤がみられる。HTLV-1 mRNA およびプロウイルス DNA は浸潤単核細胞内の CD4 陽性 T リンパ球内のみ確認される。HAM は脊髄病巣部に HTLV-1 感染 CD4 陽性 T リンパ球が侵入することによって引き起こされる。HAM の発症には宿主側とウイルス側の発症関連要因 (HLA, ウイルスタイプなど) が関与している。脊髄病巣部の HTLV-1 感染 CD4 陽性 T リンパ球とそれを攻撃する HTLV-1 特異的 CD8 陽性 T リンパ球との相互作用により種々のサイトカインが持続的に放出され, 神経組織を傷害している想定されている (by stander 効果)。

最近, HTLV-1 対策が充実され, 新たな厚生労働省研究班が組織されている。

## VII. 遅発性ウイルス感染症

ウイルス感染後, 数カ月~数年の潜伏期後に発症し, 進行性で多くは致死性である疾患の総称である。

### VIII. 亜急性硬化性全脳炎 subacute sclerosing panencephalitis : SSPE<sup>4)</sup>

麻疹ウイルス感染後, 6~8 年の潜伏期間を経て発病し, 発病後は数カ月~数年の経過で神経症状が進行する予後不良の小児期の遅発性ウイルス感染症である。わが国の SSPE 患者数は約 150 人で年間 5~10 人の発症がある。男女比は 2:1 である。麻疹ウイルスの膜蛋白質の一部 (M 蛋白質) が欠損しているウイルスが中枢神経系で持続感染することが原因と考えられている。免疫力に関する宿主側の要因も指摘されている。

第 I 期は軽度の知的障害, 性格変化, 脱力発

作, 歩行異常などを認め, 第 II 期は, 四肢のミオクローヌスの出現, 知的障害・歩行障害などの進行があり, 第 III 期は, 歩行・食事摂取不能となる。ミオクローヌス, 筋トーヌス亢進, 自律神経症状が顕著となる。第 IV 期には, 意識は消失し, 筋緊張は更に亢進し, ミオクローヌスは消失する。

髄液検査で, 細胞増多, 蛋白上昇, IgG と IgG インデックスの上昇, 麻疹ウイルス特異的オリゴクローナルバンドの出現, 髄液麻疹抗体価の上昇を認める。脳波検査では, 3~10 秒間隔で出現する周期性同期性高振幅徐波結合が特徴的である。頭部 MRI 検査では, びまん性進行性の大脳皮質萎縮と頭頂葉・後頭葉優位の白質変化を認める。

大脳皮質, 海馬, 視床, 脳幹, 小脳に広範に炎症性リンパ球の浸潤がみられ, 神経細胞やグリアにカウドリ- A 型の好酸性核内封入体を認める。

イノシンプラノベクス経口投与 (保険適応), インターフェロン脳室内投与 (保険適応), リバビリン脳室内投与 (非保険適応) の延命効果が報告されている。発症予防には, 麻疹ワクチン接種が最も重要である。SSPE 診療ガイドライン (案) が出されている<sup>6)</sup>。

### IX. 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML)

悪性腫瘍や膠原病などの患者で免疫力が低下した場合に発症する日和見感染症であり, ポリオーマウイルスに属する JC ウイルスがアストロサイトやオリゴデンドロサイトに感染することによって起こる脱髄性疾患である。JC ウイルスは幼小児期に不顕性感染し, B リンパ球や腎臓に潜伏感染している。健康成人の 80% 以上が感染しているが無症状である。わが国の患者数は約 100 名で年間 10 人前後が発症している。しかし, エイズ患者に限ると PML の発症率は約 4% である。

半盲, 片麻痺, 認知機能障害, 失語症などで



発症し、数カ月の経過で無動・無言の状態となり、80%は9カ月以内に死亡する。頭部 MRI T2 強調画像で大脳白質に大小不同の高信号域を認め、通常は造影効果を示さない。患者の脳組織で JC ウイルス抗原の存在を免疫組織学的証明する、または PCR 法で JC ウイルス DNA を検出すれば診断は確定する。PML が疑われる場合は初回髄液 PCR 検査が陰性の場合でも間隔をおいて再度検査する必要がある。他のウイルス性脳炎、中枢神経原発リンパ腫、原発性・転移性腫瘍、脳膿瘍などとの鑑別が必要である。

AIDS 患者の PML では HIV 感染に対する ART とシタラビンやシドフォビルとの併用が延命や症状改善に有効なことがあるが、高度な後遺症を残す。エイズ以外の PML では有効な治療法はなく、悪性腫瘍などの基礎疾患の治療が重要である。

大小の脱髄病巣が大脳白質全体に多発するが、小脳や脳幹には少ない。腫大した核内にウイルス封入体を持つオリゴデンドログリアが脱髄病巣辺縁部にみられる。腎臓に潜伏感染しているウイルスが、宿主の免疫力低下に応じて病原性の強いウイルスに変異し、アストロサイトとオリゴデンドログリアに感染し脱髄が生じる。

進行性多巣性白質脳症の診断および治療ガイドラインが出されている<sup>7)</sup>。

## X. その他のウイルス感染症

### 1. 急性灰白髄炎 (acute poliomyelitis) (ポリオ polio)<sup>8)</sup>

急性灰白髄炎は、エンテロウイルスの1つであるポリオウイルスによって起こされる急性の弛緩性麻痺を主症状とする疾患である。ポリオウイルスは一度感染すると終生免疫を獲得でき、またワクチンの効果が高い。感染者の1%以下に麻痺を生じる。わが国ではポリオワクチンの導入により1981年を最後に野生株による急性灰白髄炎は報告がない。好発年齢は0~2歳である。脊髄型、Landry 麻痺型、球・橋型、髄膜・脳炎型に分類される。感染後7日目頃に

風邪症状を呈し、12~14日目頃に片側の単肢の弛緩性麻痺をきたす。知覚は正常である。急性期と3~6週間後のペア血清で抗体価の上昇をみる。咽頭拭い液や便検からポリオウイルスを分離する。血清学的検査、ウイルス学的検査、臨床症状、神経生理検査などを参考に診断する。Guillain-Barré 症候群、脳卒中、末梢神経炎、急性ウイルス性筋炎、急性脳脊髄炎、横断性脊髄炎、けいれん後麻痺 (Todd 麻痺) などの鑑別が必要である。まれに横隔膜神経麻痺や延髄麻痺を生じて呼吸不全を起こし死亡することがある。運動麻痺は緩徐進行または停止性である。

病変の主座は脊髄灰白質で、頸髄と腰・仙髄の膨大部の前角内側部に強く認められる。大脳、小脳、脊髄の中間質外側核、後根神経節も障害される。臨床的には無侵襲と思われた髄節でも、残存する神経細胞は10%程度であるが、7~10日後には大部分の神経細胞は外見上正常化する。ポリオウイルスは経口感染後、咽頭粘膜、腸管上皮で増殖し、扁桃などの局所リンパ節で二次増殖し、ウイルス血症を介して中枢神経系に到達し主に脊髄前角を破壊する。

ポリオ罹患後15~40年後にそれまでの罹患筋の部位に一致して、緩徐進行性に筋力低下・筋萎縮をきたす状態をポリオ後筋萎縮症 post-polio muscular atrophy という。小児期に罹患した神経筋単位の負荷に対する予備能力の低下、持続ウイルス感染、免疫学的機序などにより神経終末が脱落すると推定されている。

### 2. 帯状疱疹 herpes zoster

小児期に水痘として感染した水痘・帯状疱疹ウイルス (VZV) が、三叉神経節、脊髄神経節に潜伏感染し、免疫力の低下に伴って VZV が再活性化し頭頸部や胸部に帯状の発疹を形成する。後遺症として、帯状疱疹後神経痛 postherpetic neuralgia (PHN) が起こる。60歳代を中心にみられるが、過労やストレスが引き金で若い人に発症することもある。

片側の神経分布領域に一致して神経痛様疼痛が数日~7日間続き、浮腫性の紅斑、水疱、膿疱、潰瘍が出現する。皮疹は原則として片側性

であるが、免疫不全患者の場合には両側性に出現することがある。Tzanck 試験やベア血清での血清抗体価の上昇が診断の一助となる。ごく初期の皮疹で痛みのない場合は診断が難しい。逆に痛みだけの場合は診断が困難である。接触皮膚炎、単純ヘルペス、ジベルばら色靴糠疹、乾癬などの疾患と鑑別を要することがある。

带状疱疹に対して、アシクロビル、バラシクロビル、ファミシクロビルなどの抗ウイルス薬が有効である。PHNを予防するためには带状疱疹の早期治療が重要である。PHNには、三環系抗うつ薬、プレガバリン・ガバペンチン、麻薬、リドカインパッチが推奨されている<sup>9)</sup>。

### 3. Ramsay Hunt 症候群

VZV 感染による第7・第8脳神経障害で、外耳道、耳介周辺の带状疱疹、顔面神経麻痺、耳鳴、難聴、めまいなどの症状を示す。治療は、抗ウイルス薬とステロイド剤の併用投与が主に行われる。予後は一般的にベル麻痺に比べて不良である。带状疱疹性脳脊髄炎、再発性髄膜炎(Mollaret 髄膜炎)などが合併することがある。悪性腫瘍、膠原病、AIDSなどの免疫力低下をきたす基礎疾患の検索が必要である。

### 4. 狂犬病 rabies

狂犬病ウイルスによる中枢神経系人獣共通伝染病の1つである。罹患動物による咬傷の部位から、唾液に含まれる狂犬病ウイルスが末梢神経末端から神経系に入り、脊髄・脳組織に達し、ウイルス性脳炎を引き起こす。病理学的には、錐体細胞、延髄、プルキンエ細胞などにエオジン好性の細胞質内封入体(Negri body: ネグリ小体)がみられる。通常、ヒトからヒトに感染することはない。

日本国内では1956年を最後に発生がない。輸入感染事例として、2006年に海外旅行中に犬に咬まれ帰国後に死亡した2例がある。全世界の狂犬病による死亡者は約5.5万人/年である。

3週～3カ月の潜伏期後に、発熱、食欲不振、

咬傷部位の痛みや搔痒感で発症する。約8割が狂躁型狂犬病で精神的興奮状態、恐水症状(水を飲む際の苦痛を伴う嚥下困難や水を見るだけでも苦しむ)、恐風症状(扇風機の風など避ける)を呈し、腱反射・瞳孔反射も亢進する。病初期から麻痺症状を呈する麻痺型狂犬病もある。狂犬病ウイルス迅速診断キットが開発されている。他のウイルス性脳炎、Guillain-Barré症候群との鑑別が必要である。致死率はほぼ100%である。罹患動物に咬まれた場合には曝露後ワクチン接種などを行うが、狂犬病発症後の有効な治療法はない<sup>10)</sup>。

## 文 献

- 1) 単純ヘルペス脳炎診療ガイドライン <http://www.neuroinfection.jp/guideline001.html>
- 2) インフルエンザ脳症ガイドライン <http://idsc.nih.go.jp/disease/influenza/051121Guide.pdf>
- 3) 中川正法, 上平朝子, 橋本里奈 他: HAARTとNeuroAIDS. 日本エイズ学会雑誌 11: 81-91, 2009.
- 4) 抗 HIV 治療ガイドライン (<http://www.haart-support.jp/guideline.htm>)
- 5) 特集 II. HAM (HTLV-1 associated myelopathy). 神経内科 75: 356-401, 2011.
- 6) 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 診療ガイドライン (案) [http://prion.umin.jp/guideline/guideline\\_sspe.html](http://prion.umin.jp/guideline/guideline_sspe.html)
- 7) 厚生労働省「プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究」班「進行性多巣性白質脳症の診断および治療ガイドライン」([http://prion.umin.jp/guideline/guideline\\_PML.html](http://prion.umin.jp/guideline/guideline_PML.html))
- 8) 国立感染症研究所 (<http://idsc.nih.go.jp/disease/polio/index.html>) HP
- 9) 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, 真興交易(株) 医書出版部
- 10) 狂犬病対応ガイドライン 2001 ([http://www.forth.go.jp/mhlw/animal/page\\_b/b04-10.html](http://www.forth.go.jp/mhlw/animal/page_b/b04-10.html))

\* \* \*

## HTLV-1と筋炎

松浦 英治 久保田 龍二 樋口 逸郎

### はじめに

ヒト T リンパ球指向性ウイルス (human T-lymphotropic virus type-1; HTLV-1) は、成人 T 細胞白血病 (adult T cell leukemia; ATL) や HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy; HAM) の原因ウイルスとして知られ、生体内では CD4 陽性 T リンパ球に感染しており、ヒトへの感染はそのほとんどが授乳や輸血、性交渉によって成立することがわかっている。2009 年の全国調査で HTLV-1 キャリアーが国内に 108 万人存在することが判明したが、これは 20 年前の全国調査の結果と比べてさほど減っておらず、加えてキャリアーが西日本・九州のみならず全国、特に都市部に多いことが判明した。この結果を踏まえ、国による HTLV-1 総合対策がスタートしたところであるが、HTLV-1 は ATL や HAM 以外の疾患との関連が指摘されており、本稿では HTLV-1 関連疾患のうち特に筋炎について概説する。

### HTLV-1 関連疾患の疫学

感染 CD4 陽性 T リンパ球の腫瘍性疾患 (白血病) である ATL に対して、HAM は脊髄内の炎症細胞浸潤とグリオーシスを中心とした慢性炎症性疾患であり、HTLV-1 は全く性質の異なる疾患を引き起こす。HTLV-1 関連疾患には筋炎、ぶどう膜炎、肺炎、関節炎、Sjögren 症候群、感染性皮膚炎などがあるが、これらはどれも炎症性変化を中心とする病態である。キャリアーにおける ATL や HAM の生涯発症率はそれぞれ 3~5%、0.25~3% 前後で、HTLV-1 ぶどう膜炎 (HU) はキャリアーの 0.1% 程度に発症するとされている。筋炎については、1989 年、ジャマイカのグループが多発性筋炎 (PM) 13 人中 11 人 (85%) に HTLV-1 抗体を検出したことを報告し、彼らは 2001 年の報告でも 38 人中 24 人 (63%) が抗体陽性と報告している<sup>1)</sup>。日本では 1992 年に当科の樋口らが多発性筋炎 40 例中 11 人

(27.5%) に HTLV-1 抗体を確認 (正常対照は 11.6%) している<sup>2)</sup>。われわれは封入体筋炎 (sIBM) においても患者 31 例中 11 例 (35%) に HTLV-1 抗体を認めたことを 2008 年に報告している<sup>3)</sup>。HAM、HU、筋炎以外の関連疾患の疫学的検討は十分とはいえない。

### HTLV-1 関連筋炎の臨床

臨床的に確立された ATL と同様、HAM の患者は特徴ある経過・症状を有するため、多発性硬化症や慢性脊髄麻痺、その他の脊髄炎などを鑑別するのに苦慮することは殆どない。しかしその他の HTLV-1 関連疾患については特有の臨床症状に乏しく、独立した疾患として認知されにくい。筋炎についても、HTLV-1 抗体陽性と陰性の多発性筋炎の臨床症状の違いははっきりしない。封入体筋炎に関するわれわれの検討では、HTLV-1 陽性の封入体筋炎は感染のない封入体筋炎と比べて重症化したケースが目立った。海外の報告にも人工呼吸器を必要とした HTLV-1 陽性封入体筋炎の報告があり<sup>4)</sup>、HTLV-1 が封入体筋炎の症状に影響を与えた可能性も考えられる。HAM にも筋炎が合併していることがあり<sup>5)</sup>、体幹筋や上肢の近位筋の筋力低下や、動揺性歩行、おなかを突き出すような歩行がみられることもある<sup>6)</sup>。そういった症例の筋組織では必ずしも封入体はみつからないが、HTLV-1 に感染している筋炎で体幹筋の症状が強いものは封入体筋炎の可能性も考慮すべきである。HAM には筋症状のみならず Sjögren 症候群やぶどう膜炎、肺炎を合併し、HTLV-1 感染による炎症は臓器特異的ではない可能性が高い。

### HTLV-1 関連筋炎の病理

HTLV-1 陽性筋炎に特徴的な筋病理は乏しいが<sup>7)</sup>、in situ PCR による検討では HTLV-1 は筋周囲に浸潤する CD4 陽性細胞のみに認められている<sup>8)</sup>。われわれは Dalakas らの提唱する多発性筋炎の診断基準に基づいて免疫組織学的にクライテリアを満たした 21 例の多発性筋炎について HTLV-1 の感染の有無で比較検討を行った。HTLV-1 の感染は抗体および PCR を用いて調べたところ、実に 21

まつうら えいじ 鹿児島大学/脳・神経センター神経内科  
くぼた りゅうじ 鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター/分子病理病態研究准教授  
ひぐち いつろう 鹿児島大学准教授/脳・神経センター神経内科

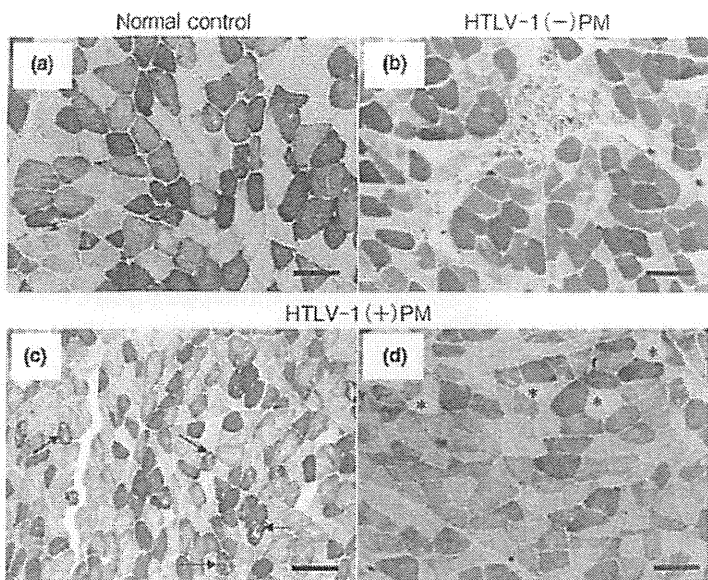


図1 HTLV-1陽性多発性筋炎においてCCO染色で見られた異常筋線維(Abdullahら<sup>9)</sup>より)

例中11例が感染者であることが判明した。病理学的な検討では、CD4やCD8、CD68の筋組織内の分布や頻度は両群間で差がなかったが、HTLV-1感染多発性筋炎は陰性多発性筋炎に比して、炎症細胞のperimysiumへの浸潤や再生線維、またcytochrome c oxidase(CCO)の部分あるいは全欠損線維が多かった。電顕では陽性多発性筋炎のミトコンドリアの異常構造が高頻度で認められ、このミトコンドリア異常数とCCO欠損線維の数の間に正の相関が認められた。In vitroの実験系においてもHTLV-1は筋細胞内骨格構造に影響を与えることが報告されている他<sup>10)</sup>、HTLV-1蛋白のミトコンドリアに対する影響も報告されている。HTLV-1感染はミトコンドリア異常にも関係があるかもしれない<sup>9)</sup>。一方、HTLV-1に感染している封入体筋炎に関する病理学的検討では<sup>11,12)</sup>、筋組織に浸潤する細胞のなかにHTLV-1特異的細胞障害性Tリンパ球が存在することが報告されている<sup>13)</sup>。われわれの病理学的検討では、CD8陽性細胞の浸潤する領域の中心にある筋線維が、HTLV-1特異的細胞障害性Tリンパ球によって取り囲まれていることを確認している<sup>3)</sup>。

### HTLV-1と筋炎

多発性筋炎や封入体筋炎患者におけるHTLV-1抗体保有率が高いことからHTLV-1と筋炎の関連が示唆されてきたが、HAM患者においても軽度の筋炎を合併していることがあり、HTLV-1関連筋炎の病像は様々であるといえる。病理学的検討からは、HTLV-1関連筋炎は感染細胞に

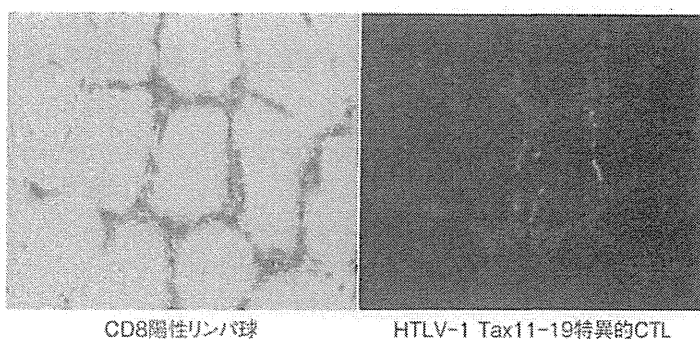


図2 HTLV-1陽性封入体筋炎におけるTax11-19特異的細胞障害性T細胞(Matsuuraら<sup>3)</sup>より)

対する免疫応答・炎症反応だけでなく、ミトコンドリア異常など他の因子が関与している可能性もある。臨床症状の検討では多発性筋炎様のケースもあれば体幹筋や傍脊筋の萎縮が目立つケースもあり、臨床症状に広がりを持っていることも発症病理の多様性をうかがわせる。今後の臨床像の蓄積、病理学的解析が望まれる。

### 文献

- Gilbert DT, Morgan O, Smilde MF, et al. HTLV-1 associated polymyositis in Jamaica. *Acta Neurol Scand.* 2001; 104: 101-4.
- Higuchi I, Nerenberg M, Yoshimine K, et al. Failure to detect HTLV-1 by in situ hybridization in the biopsied muscles of viral carriers with polymyositis. *Muscle Nerve.* 1992; 15: 43-7.
- Matsuura E, Umehara F, Nose H, et al. Inclusion body myositis associated with human T-lymphotropic virus-type I infection: eleven patients from an endemic area in Japan. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008; 67: 41-9.
- Littleton ET, Man WD, Holton JL, et al. Human T cell leukaemia virus type I associated neuromuscular disease causing respiratory failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 72: 650-2.
- Gabbai AA, Wiley CA, Oliveira AS, et al. Skeletal muscle involvement in tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy. *Muscle Nerve.* 1991; 17: 923-30.
- Hokezu Y, Higuchi I, Yanai S, et al. [A family case of HAM and HTLV-1 carrier including two sisters presenting with myositis]. *Rinsho Shinkeigaku.* 1994; 34: 563-8.
- Inose M, Higuchi I, Yoshimine K, et al. Pathological changes in skeletal muscle in HTLV-1 associated myelopathy. *J Neurol Sci.* 1992; 110: 73-8.
- Higuchi I, Hashimoto K, Matsuoka E, et al. The main HTLV-1-harboring cells in the muscles of viral carriers with polymyositis are not macrophages but CD4+ lymphocytes. *Acta Neuropathologica.* 1996; 92: 358-61.
- Abdullah HM, Higuchi I, Kubota R, et al. Histopathological differences between human T-lymphotropic virus type I-positive and human T-lymphotropic virus type I-negative polymyositis. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2011; 2: 12-21.
- Ozden S, Gessain A, Gout O, et al. Sporadic inclusion body myositis in a patient with human T cell leukemia virus type I-associated myelopathy. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 510-4.
- Dalakas MC. Immunopathogenesis of inflammatory myopathies. *Ann Neurol.* 1995; 37 suppl 1: S71-86.
- Warabi Y, Matsubara S, Mizutani T, et al. [Inclusion body myositis after interferon-alpha treatment in a patient with HCV and HTLV-1 infection]. *Rinsho Shinkeigaku.* 2004; 44: 609-14.
- Ozden S, Cochet M, Mikol J, et al. Direct evidence for a chronic CD8+ T-cell-mediated immune reaction to tax within the muscle of a human T-cell leukemia/lymphoma virus type I-infected patient with sporadic inclusion body myositis. *J Virol.* 2004; 78: 10320-7.