

- ける TSLC1 発現の検討 第 52 回 日本神経学会学術集会 2011 年 5 月 18 日～20 日、名古屋
7. 和田直樹、田中正和、橋本岩男、竹之内徳博、三輪正直、藤澤順一：ウシラクトフェリン投与による HTLV-1 腫瘍抑制効果の検討 がん予防大会 2011、2011 年 6 月 20 日～21 日、京都
  8. 塚田匡輝、田中正和、竹之内徳博、藤澤順一、園田俊郎、三輪正直：緑茶投与による HTLV-1 感染細胞特異的な抑制効果の検討 がん予防大会 2011、2011 年 6 月 20 日～21 日、京都
  9. 竹之内徳博、手塚健太、上野孝治、梅木一美、中川正法、日下博文、岡山昭彦、藤澤順一：HAM 患者 PBMC における defective virus とプロウイルス量の関連についての検討、第 23 回日本神経免疫学会学術集会、2011 年 9 月 15 日～17 日、東京
  10. 竹之内徳博、手塚健太、上野孝治、梅木一美、中川正法、日下博文、岡山昭彦、藤澤順一：HAM 患者 PBMC における欠損ウイルスとプロウイルス量の関連についての解析、第 4 回 HTLV-1 研究会・合同班会議、2011 年 9 月 18 日～19 日、東京
  11. 久保田龍二、竹之内徳博、松崎敏男、高嶋博、出雲周二：HLA-A24 拘束性 CTL はウイルス量を減少させるが HAM 発症リスクを上げる、第 4 回 HTLV-1 研究会・合同班会議、2011 年 9 月 18 日～19 日、東京
  12. 手塚健太、上野孝治、荀潤澤、竹之内徳博、田中正和、藤澤順一：HTLV-1 感染ヒト化マウスにおける欠損型プロウイルスの解析 第70回日本癌学会学術総会、2011年10月5日、名古屋
  13. 竹之内徳博、佐藤輝明、中川正法、手塚健太、日下博文、藤澤順一：HAM 患者 CD8 陽性 T 細胞における TSLC1 発現の解析、第 16 回日本神経感染症学会学術集会、2011 年 11 月 4 日～5 日、東京
  14. 竹之内徳博、手塚健太、上野孝治、鄭真美、中川正法、日下博文、藤澤順一：HAM 患者 PBMC における高 HTLV-1 プロウイルス量の発生機序についての検討：第 53 回日本神経学会学術大会、2012, 5, 24 東京
  15. 柘植彩子、和手麗香、金子鋭、隠岐光彬、長島正人、朝山真哉、藤田賢吾、齋藤朱美、竹之内徳博、日下博文：パーキンソン病、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症における体重変化の検討：第 53 回日本神経学会学術大会、2012, 5, 24 東京
  16. 手塚健太、上野孝治、鄭真美、荀潤澤、田中正和、竹之内徳博、藤澤順一：IBMI-ヒト化マウスを用いた HTLV-1 感染マウスモデル：第 1 回 ATL シンポジウム、第 5 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム、2012, 8, 25 東京
  17. 竹之内徳博、佐藤輝明、手塚健太、中川正法、日下博文、藤澤順一：HAM 患者 PBMC における TSLC1 mRNA 発現と疾患活動性の関連：第 5 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム、2012, 8, 26 東京
  18. 斉藤祐美、高田礼子、菊池誠志、藤原一男、中川正法、竹之内徳博、永井将弘、吉良潤一、中村龍文、高嶋博、斉藤峰輝、

渡嘉敷崇、法化図陽一、松崎敏男、出雲周二、山野嘉久：HAM 患者登録システム (HAM ねっと) の構築：第 5 回 HTLV-1 研究会/シンポジウム、2012, 8, 26 東京

19. 竹之内徳博、手塚健太、上野孝治、鄭真美、中川正法、日下博文、藤澤順一：HAM 患者における高 HTLV-1 プロウイルス量の発生機序の解明：第 17 回日本神経感染症学会総会、2012, 10, 20 京都

20. 手塚健太、上野孝治、鄭真美、荀潤澤、竹之内徳博、藤澤順一：HTLV-1 感染ヒト化マウスを用いた抗 ATL 治療法の評価：第 60 回日本ウイルス学会学術集会、2012, 11, 14 大阪

21. Teruaki Sato, Kenta Tezuka, Jun-ichi Fujisawa, Masanao Miwa, Norihiro Takenouchi: Usefulness of Measurement of TSLC1 mRNA expression as a Biomarker for HTLV-1-associated Myelopathy. : HAM のバイオマーカーとしての TSLC1 mRNA 発現測定の有用性の検討：佐藤輝明、手塚健太、藤澤順一、三輪正直、竹之内徳博：第 35 回日本分子生物学会年会、2012, 12, 12 福岡

3. その他、知的財産権の出願・登録状況  
該当無し

## HAM の診断、治療評価における髄液中ネオプテリンの有用性

研究分担者 氏名 : 永井将弘  
所属機関 : 愛媛大学医学部附属病院臨床薬理センター  
職名 : 准教授

研究協力者 氏名 : 野元正弘  
所属機関 : 愛媛大学大学院医学系研究科病態治療内科  
役職 : 教授

### 研究要旨 :

HAM 患者とコントロール群として非炎症性神経疾患患者の髄液中ネオプテリン値を検討した。非炎症性神経疾患患者ネオプテリン値の平均±標準偏差は  $15.4 \pm 5.2$  pmol/ml であり 30 pmol/ml を正常値上限として設定した。HAM 患者ネオプテリン値の平均±標準偏差は  $124.1 \pm 79.9$  pmol/ml とコントロール群と比較して有意に上昇していた。また、HAM 患者 6 例に対しステロイドパルス療法を施行した。ステロイドパルス療法により全ての症例で運動障害、膀胱直腸障害、感覚障害のいずれか一つ以上において臨床症状の改善を認めた。また、髄液中ネオプテリン値も全ての症例で低下し、平均髄液中ネオプテリン量は 137pmol/ml から 49pmol/ml と統計学的有意差をもって減少した。髄液中ネオプテリンは HAM の診断のみならず治療の際のバイオマーカーとしても有用である。

### A. 研究目的

HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) は胸髄を主病変とする緩徐進行性の脊髄症である。HTLV-I に対する免疫反応による脊髄内での炎症が発症に関与すると考えられており、治療としてステロイド、インターフェロン、免疫抑制薬などが使用されている。しかし、HAM に対する標準的治療法は未だ確立されておらず、その早急な確立が課題となっている。治療評価のためには適切なバイオマーカーが必要であり、現在までネオプテリンや種々のサイトカイン、ケモカイン等が検討

されてきた。髄液中ネオプテリンは T 細胞の刺激によりマクロファージから放出され、HAM 患者と非炎症性神経疾患患者の髄液中ネオプテリン値を測定し比較検討した。また、HAM 患者に対してステロイドパルス療法を施行し、治療前後の臨床症状の変化、髄液中ネオプテリンの変化を検討した。

### B. 研究方法

1) 髄液中ネオプテリンの測定はステロイド等免疫療法未治療の HAM 患者 7 例を対象とした。また、非炎症性疾患 (脊椎症、末梢神経障害等) 82 例の髄液をコントロール

として用いた。ネオプテリン値は HPLC/蛍光検出器を用いて測定した。

2) HAM 患者 6 例に対しステロイドパルス療法 (コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム 1g/日を 3 日間点滴静注) を施行した。治療前後における臨床症状の変化を Osame Motor Disability Score (ODMS) ODMS と Urinary Disturbance Score (UDS) を用いて評価した。また、髄液中ネオプテリン、髄液一般検査の変化を検討した。

### C. 倫理面への配慮

髄液検査およびステロイドパルス療法を施行するにあたり、腰椎穿刺に伴う合併症、ステロイドの副作用、他の治療法の選択等について患者本人に説明し、同意を得た後に実施した。解析にあたり、得られたデータは連結可能匿名化し個人情報の保護に留意した。

### D. 研究結果

1) コントロール群として用いた非炎症性疾患 82 例のネオプテリン値の平均±標準偏差は  $15.4 \pm 5.2$  pmol/ml で最高値が 28.8 pmol/ml と全ての症例が 30 pmol/ml 以下であった (図 1)。また、平均±3SD の上端は 30.8 pmol/ml であり、これらの結果から当科での髄液中ネオプテリン値の正常上限値を 30 pmol/ml とした。HAM 患者の髄液中ネオプテリン値の範囲は 54.9 ~ 230.8 pmol/ml (図 1)、平均±標準偏差は  $124.1 \pm 79.9$  pmol/ml と対照群と比較して有意に高値を示した ( $p < 0.01$ , Mann-Whitney U test)。

2) ステロイドパルス療法により 1 例を除き ODMS もしくは UDS の改善をみとめた。また、治療前ジンジン感などの異常感覚、疼痛をみとめた症例は、全例において症状の改善をみとめた。(表 1)。治療前の平均髄液中ネオプテリン量は 137pmol/ml と高値

を示したが、平均髄液細胞数、タンパク量はそれぞれ  $4.2$  個/mm<sup>3</sup>、44.2mg/dl と正常範囲内であった。ステロイドパルス療法後の髄液中ネオプテリン量は 49pmol/ml と統計学的有意差をもって減少した ( $p=0.011$ , paired-t test) (図 2)。髄液細胞数、タンパク量、抗 HTLV-I 抗体価に関しては治療前後で有意な変化は認められなかった。

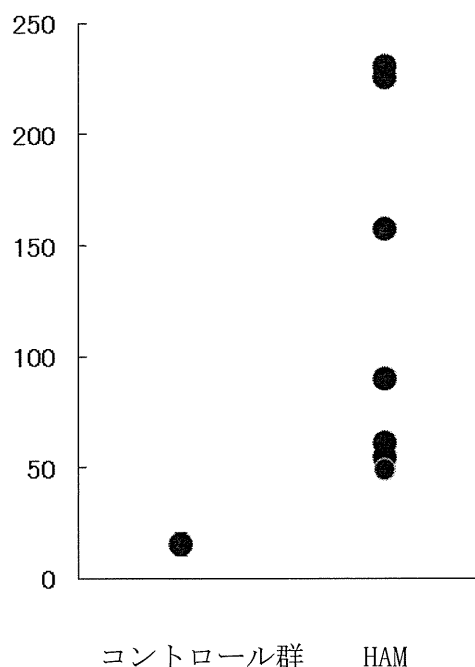


図 1. コントロール群 (平均) と HAM 患者 7 例の髄液中ネオプテリン値の比較

表 1 ステロイドパルス療法による臨床症状の変化

症例	OMDS		UDS		疼痛・異常感覚の改善
	治療前	治療後	治療前	治療後	
1	5	4	6	5	(+)
2	10	8	9	7	(+)
3	4	4	5	3	N.A.
4	3	3	3	3	(+)
5	5	4	3	3	(+)
6	10	9	7	6	(+)

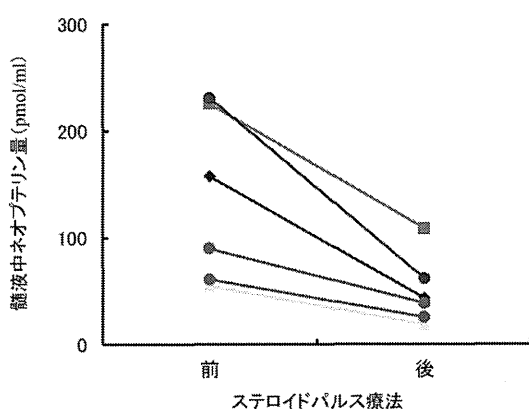


図 2 ステロイドパルス療法による髄液中ネオプテリン値の変化

### E. 考案

HAM 患者において髄液中ネオプテリンが上昇していることは以前より報告されている。ネオプテリンは GTP から生成されるピラジノーピラミジン複合体で主に単球/マクロファージにより産生される。T 細胞から放出された IFN- $\gamma$  により活性化された単球/マクロファージはネオプテリン産生が増加することより、髄液中ネオプテリンは中枢神経系の炎症マーカーとして利用されている。本研究では、当科におけるネオプテリン正常範囲を決定し、HMA 患者髄液中においてネオプテリンが上昇していることを確認した。また、本研究では治療評価のバイオマーカーとしての髄液中ネオプテリンの

有用性も示すことができた。

現在までに考えられている HAM に対する治療戦略として (1) 生体内の HTLV-I プロウイルス量を減少させる。(2) 免疫系を抑制するという二つの柱がある。HTLV-I プロウイルス量と HAM 運動障害度が相関することが知られており、根治療法としては HTLV-I ウイルスを生体内から消失もしくは著明に減少させることが重要と考えられている。しかし HTLV-I は HIV と違い、生体内では主にプロウイルスとして宿主細胞の増殖に伴い感染細胞を増やしており、逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬の治療効果はさほど期待できない。このため HAM に対する抗レトロウイルス療法は通常行われておらず、免疫系作用薬が現在の HAM 治療の中心である。現在までに副腎皮質ホルモン、インターフェロン  $\alpha$ 、アザチオプリン、ミゾリビン、免疫グロブリン、血漿交換療法、リンパ球除去療法などの種々の免疫療法が試みられてきた。しかし、各治療法あたりの症例数が少ないため多くは症例報告のレベルにとどまり、エビデンスレベルの高い臨床試験はほとんど行われていない。このため標準化された治療法が未だないのが現状である。現時点で最も有効な治療法と考えられているのはステロイド療法であるが、長期にわたるステロイド療法は、糖尿病、骨粗鬆症、消化性潰瘍、高血圧などの合併症をきたすことが問題となる。このため、我々はステロイドパルス療法を HAM 治療の第一選択としている。本研究の結果、ステロイドパルス療法により全ての症例で運動障害、膀胱直腸障害、感覚障害のいずれか一つ以上において臨床症状の改善を認めた。また、髄液中ネオプテリン値も全ての症例でステロイドパルス療法後低下した。ステロイドパルス療法は確かに有用ではあるが、効果の持続時間に関するデータは乏しい。また、どれくらいの間隔においてステロイ

ドパルス療法を行うのがよいのか、ステロイドパルス療法後の少量ステロイド内服療法は必要なのかなど、今後明らかにしなければならない課題も多く、更なるデータの蓄積が必要である。

3. その他

なし

4. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

## F. 結論

HAM 患者髄液中においてネオプテリン値が上昇しており、ステロイドパルス療法により神経症状の改善と髄液中ネオプテリン値の有意な減少がみられた。髄液中ネオプテリンは HAM の診断のみならず治療の際のバイオマーカーとしても有用である。

## G. 研究成果の公表

### 1. 学術雑誌等での発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

なし

### 2. 学会等での講演、発表

国際会議

なし

国内会議

(1) 第 17 回日本神経感染症学会総会学術総会

西川典子, 永井将弘, 辻井智明, 岩城寛尚, 村上雄一, 井門敬子, 高田清式, 野元正弘

髄液中ネオプテリン値が病勢評価に有用であった HIV 脳症の 1 例

(2) 第 107 回日本内科学会四国地方会

永井麻里奈, 辻井智明, 野村信行, 岩城寛尚  
西川典子, 永井将弘, 野元正弘

可溶性 IL-2 レセプター (sIL-2R) が異常高値を示した HTLV-I associated myelopathy (HAM) の 1 例

**HTLV-1 carrier の脊髄小脳変性症患者における免疫機序と、  
HAM 患者での T 細胞動態の検討**

研究分担者 氏名 : 吉良 潤一  
所属機関 : 九州大学大学院医学研究院神経内科学  
職名 : 教授  
研究協力者 氏名 : 松下拓也  
所属 : 九州大学大学院医学研究院臨床神経免疫学  
役職 : 准教授  
研究協力者 氏名 : 吉村 怜  
所属 : 九州大学大学院医学研究院神経内科学  
役職 : 助教  
研究協力者 氏名 : 河野祐治  
所属 : 九州大学大学院医学研究院神経内科学  
役職 : 講師

**研究要旨 :**

【目的】 human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) 感染の有無による脊髄小脳変性症(SCD) 患者の髄液サイトカイン, ケモカイン, 成長因子濃度を比較検討し, SCD 病態への免疫学的関与を明らかにする. また特にメモリーT細胞分画に着目してHAM患者のT細胞サブセットを検討する. 【方法】HTLV-1 非感染 SCD 患者 11 例及び HTLV1-1 感染(carrier) SCD 患者 1 例, 非炎症性神経疾患患者(OND) 16 例の脳脊髄液中 27 種のサイトカイン, ケモカイン, 成長因子濃度を蛍光ビーズサスペンションアレイシステム(BioPlex)を用いて同時測定した. 後半では HAM 患者 3 例, 健常者 13 例を用いて, CD4 陽性 T 細胞, CD8 陽性 T 細胞それぞれについて, central memory T 細胞 (Tcm), effector memory T 細胞(Tem), 制御性 T 細胞(Treg)をフローサイトメーターにて測定した. 【結果】HTLV-1 carrier の SCD 患者では, IL-6, IL-8, MCP-1, VEGF 濃度が HTLV-1 非感染 SCD 患者と比較して明らかに高値であった. 全 CD8 細胞が HAM で少なかった(HAM  $9.7 \pm 2.7$ , HC  $23.2 \pm 5.9$ ,  $p=0.009$ ). CD8Naive 細胞は HAM で少なく(HAM  $9.3 \pm 7.7$ , HC  $30.4 \pm 21.8$ ,  $p=0.037$ ), CD8Tcm 細胞は HAM で多かった(HAM  $8.9 \pm 3.5$ , HC  $2.8 \pm 1.3$ ,  $p=0.013$ ). 【考察・結論】 HTLV-1 感染により一部の炎症促進性サイトカイン・ケモカイン・成長因子の産生が促進され SCD 病態を修飾している可能性が示唆された. また HAM 患者では T 細胞が活性化された状態であることが確かめられたが, Tcm, Tem での偏りはなかった.

**A. 研究目的**

human T cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) 感染の有無による脊髄小脳変性症 (SCD) 患

者の髄液サイトカイン, ケモカイン, 成長因子濃度を比較検討し, SCD 病態への免疫学的要因の関与を明らかにする.

メモリーT細胞は central memory T細胞(Tcm) と effector memory T細胞(Tem)とに細分類され、様々な疾患での分画の異常が報告されている。後半では、human T cell leukemia virus type 1 関連脊髄症(HAM)での免疫学的要因の相違を明らかにするために、末梢血 T細胞分画、特にメモリーT細胞分画に着目して解析した。

## B. 研究方法

当科通院中の HTLV-1 非感染 SCD 患者 11 例及び HTLV-1 感染(carrier)SCD 患者 1 例、非炎症性神経疾患患者(OND) 16 例の脳脊髄液中 27 種のサイトカイン、ケモカイン、成長因子濃度を蛍光ビーズサスペンションアレイシステム(BioPlex)を用いて同時測定した。

当科通院中の MS 患者 11 例、HAM 患者 3 例、健常者(HC)13 例を用いて、CD3(+) CD4(+) CD45RO(+) CCR7(+) 細胞 (CD4Tcm), CD3(+) CD4(+) CD45RO(+) CCR7(-)細胞 (CD4Tem), CD3(+) CD8(+) CD45RO(+) CCR7(+) 細胞 (CD8Tcm), CD3(+) CD8(+) CD45RO(+) CCR7(-) 細胞 (CD8Tem), CD3(+) CD4(+) CD25(high) CD127(low)細胞 (CD4Treg), CD3(+) CD8(+) CD25(high) CD127(low) 細胞(CD8Treg) それぞれをフローサイトメーターにて測定した。結果は CD4 または CD8 中の割合(%)として算出した。

## C. 倫理面への配慮

本研究は個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

## D. 研究結果

OND と HTLV-1 carrier を除く SCD 患者では髄液サイトカイン、ケモカイン、成長因子濃度に有意差はなかった。しかし、HTLV-1 carrier の SCD 患者では、IL-6, IL-8, MCP-1, VEGF 濃度が HTLV-1 非感染 SCD 患者の mean +2SD を超えていた。

CD4 陽性細胞中の各サブセットには HC, HAM で有意差はなかったが、HAM では CD4Tcm, CD4Tem とも多い傾向であった。

CD8 陽性細胞中では、全 CD8 細胞が HAM で少なかった(HAM  $9.7 \pm 2.7$ , HC  $23.2 \pm 5.9$ ,  $p=0.009$ )。CD8Naive 細胞は HAM で少なく(HAM  $9.3 \pm 7.7$ , HC  $30.4 \pm 21.8$ ,  $p=0.037$ )、CD8Tcm 細胞は HAM で多かった(HAM  $8.9 \pm 3.5$ , HC  $2.8 \pm 1.3$ ,  $p=0.013$ )。

## E. 考案

本研究では、HTLV-1 carrier の SCD 患者では、IL-6, IL-8, MCP-1, VEGF 濃度は HTLV-1 非感染 SCD 患者と比較して明らかに高値であった。我々は過去に、HTLV-1 carrier の SCD 患者では HTLV-1 非感染 SCD 患者と比較して、頭部 MRI で白質病変と下肢で錐体路徴候を示す比率が有意に多いことを報告しており、本研究での HTLV-1 carrier の SCD 患者でも頭部 MRI で白質病変と下肢で錐体路徴候を認めた。このように HTLV-1 感染により一部の炎症促進性サイトカイン・ケモカイン・成長因子の産生が促進され SCD 病態を修飾している可能性が示唆された。今後は、症例数を増やして再検討する必要がある。また、その他の変性疾患に対する HTLV-1 感染の免疫学的な関与も明らかにしたいと考えている。

今回 Tcm, Tem を分離して検討したが、HAM 患者で特にどちらか有意に変動することはなかった。また HAM では tax が CD25 を誘導する他、FOXP3 を抑制するため、今回の方法では真の Treg といえるか疑問であり、機能的な解析が望まれた。今回は症例も少なく、病型や治療との関連も解析できなかったが、今後引き続き行う予定である。

## F. 結論

HTLV-1 感染による一部の炎症促進性サイトカイン・ケモカイン・成長因子の産生が促進され SCD 病態を修飾している可能性が示唆された。また HAM 患者では T細胞が活性化された状態であることが確かめられたが、Tcm, Tem での偏りはなかった。



## F. 研究成果の公表

### 1. 学術雑誌等での発表

該当なし

### 2. 学会等での講演、発表

国際会議

1) Sato S, Yoshimura S, Yonekawa T, Isobe N, Kanamori Y, Masaki K, Matsushita T, Kira J, Relationship Between Human Leukocyte Antigen Polymorphisms and Disease Susceptibility in Japanese Patients with Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica, or Atopic Myelitis, PACTRIMS 2012.9.13~9.15 北京

2) Sato S, Isobe N, Yoshimura S, Kanamori Y, Masaki K, Matsushita T, Kira J, and the South Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium (SJMSGC). Distinct HLA polymorphisms among atopic myelitis, multiple sclerosis and neuromyelitis optica patients in Japan, ECTRIMS 2012.10.10-13 Lyon

国内会議

1) 佐藤眞也、磯部紀子、吉村怜、金森祐治、米川智、眞崎勝久、松下拓也、吉良潤一、日本人アトピー性脊髄炎患者の HLA における疾患感受性遺伝子の探索, 第 53 回日本神経学会学術大会 2012.5.22~25 東京

2) 佐藤眞也、吉村怜、米川智、磯部紀子、金森祐治、眞崎勝久、松下拓也、吉良潤一 多発性硬化症、視神経脊髄炎、アトピー性脊髄炎の HLA 遺伝子多型の差異 第 24 回日本神経免疫学会学術集会 2012.9.20~9.21 長野

### 3. その他、

専門医、一般医等医療従事者への情報提供、患者、家族、患者会や一般市民への情報提供

吉良潤一: 最近の話題: MS variants and MS mimics, 第 10 回松山 MS 講演会 2012.5.31 松山

吉良潤一: 難治性炎症性中枢神経疾患の最近の話題: 硬膜炎と脱髄炎, 飯塚脳疾患座談会 2012.6.19 東京

吉良潤一: 脱髄性疾患に共通する抗体非依存性アストロサイトパチー, 第 5 回名古屋大学グローバル COE 国内シンポジウム 2012.7.17 名古屋

吉良潤一: 脱髄性疾患に共通する抗体非依存性アストロサイトパチー, 第 9 回国立大学医療連携・退院支援関連部門連絡協議会 2012.7.20 東京

### 4. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

## 長崎大学における HAM 患者の実態とステロイドパルス療法の治療成績

研究分担者 中村龍文、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学、准教授

### 研究要旨：

HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) は HTLV-I 感染による末梢血の免疫学的活性化によって惹起される脊髄の慢性炎症を原因とする疾患であるが故に、これまでに報告された種々の治療法は免疫修飾療法が主体となっている。しかしながら、現時点では本疾患に対する治療法は未だ確立していない。1986 年から現在に至るまで、我々の施設では HAM 患者総数 137 例を経験した。その内現在もまだ follow up 中の患者は 48 例である。これまでに主に施行されてきた治療法としては経口プレドニゾロン、ステロイドパルス、血漿交換、ヘパリン、インターフェロン $\alpha$ 、ペントキシフィリン療法で、有効率についてはそれぞれ 59.1、100、61.1、70、64.7、86.7%であった。そこで、現在臨床の現場において最も汎用されているであろう副腎皮質ホルモン治療の中で、当科におけるステロイドパルス療法を取り上げ、その有効性について検討した。本療法は比較的即効性に下肢運動機能を改善させ、末梢血 HTLV-I プロウイルス量の有意な減少と共に、少なくとも短期的な改善効果は十分に発揮し得ることが明らかにされた。

### A. 研究目的

HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) が発見されて、約 26 年が経過した。HAM の発見は、それまでに治療不可能とされていた神経難病の一部に治療可能な疾患が存在するということを明らかにした点で、その意義は大変大きいと思われる。本疾患は HTLV-I 感

染による末梢血の免疫学的活性化によって惹起される脊髄の慢性炎症を原因とする疾患であるが故に、これまでに報告された種々の治療法は免疫修飾療法が主体となっている。しかしながら、現時点では本疾患に対する治療法は未だ確立していない。

本研究班の目的は治療法確立を目指して、HAM に対する治療薬としての新規医薬品を開発することにあるが、そのためにはそれぞれの施設における実態とこれまで行ってきた治療による成績についてまとめておく必要がある。今回、当科においてこれまでに経験した HAM 患者の実態と治療成績、そしてその治療成績の中で改善効果が最も大きかったステロイドパルス療法に焦点をあて、その効果について検討した。

## B. 研究方法

### 1) HAM 患者の実態調査：

1986 年から現在に至るまでに、長崎大学医学部附属病院第一内科に入院・外来診療に受診した患者について、キーワード：HTLV-I 関連脊髄症、または HTLV-I associated myelopathy、または HAM にて検索して抽出した患者群にてデータベースを作成し、解析を行った。

### 2) ステロイドパルス療法：

1. 対象：HAM 患者 8 例(女性 6 例：男性 2 例)、年齢：35～71 歳(平均：59.4 歳)、罹病期間：1-15 年。表 1 に症例のプロファイルを示す。

表 1. 症例のプロファイル

症例	年齢・性	罹病期間	合併症
1	67歳・女	6年	
2	70歳・女	10年	
3	51歳・男	10年	
4	71歳・女	3年	筋炎、間質性肺炎
5	58歳・女	10年	筋炎
6	68歳・女	15年	筋炎
7	35歳・男	1年	生体腎移植
8	55歳・女	1年	慢性腎不全

2. 薬剤投与：メチルプレドニゾロン (MPSL) 250-1000mg/日 X 3 日を 1 クールとして、2-4 クール。

3. 評価項目：以下の項目について治療効果を評価した。

#### A) 神経内科学的評価

a) Osame の運動機能障害度 b) 神経学的所見 c) 10m 歩行時間

#### B) ウイルス学的・免疫学的評価

a) 末梢血 HTLV-I プロウイルス量  
b) Spontaneous PBL proliferation c) 血清・髄液中抗 HTLV-I 抗体価

## C. 倫理面への配慮

本研究は長崎大学の倫理規定を遵守して行った。

## D. 研究結果

### 1) HAM 患者の実態調査：

#### 1. これまでに経験した HAM 患者の実態：

これまでに経験した HAM 患者数は 137 例（女性 101 例：男性 36 例、当科来院時の年齢：24～81 歳（平均：56.4 歳）、発症年齢：6～76 歳（平均：44.6 歳）、当科来院時までの罹病期間：0.5～50 年（平均：11.8 年）、当科来院時における Osame による運動機能障害度 0～10（平均：4.3）であった。それを過去の患者と現在 follow up 中の患者で分けて示すと、前者では 89 例（女性 64 例：男性 25 例）、後者では 48 例（女性 37 例：男性 11 例）となっている。表 2 にこれらのデータを示す。

表 2. これまでに経験した HAM 患者の実態

総数	過去	現在	性別	年齢(平均)	発症年齢(平均)	罹病期間(平均)	運動機能障害度(平均)
137	89	48	女性101/ 男性36	24-81歳(56.4歳)	6-76歳 (44.6歳)	0.5-50年 (11.8年)	0   10 (4.3)

2. 合併症：表 3 に、判明し得た HTLV-I 感染が関係していると考えられる疾患、または炎症性疾患の合併を示す。PreATL 2 例、シェーグレン症候群 15 例、肺炎 2 例、関節症 2 例、筋炎 3 例、ぶどう膜炎 3 例、原田氏病 2 例であった。

表 3. 合併症

Pre ATL	2例
シェーグレン症候群	15例
肺炎	2例
関節症	2例
筋炎	3例
ぶどう膜炎	3例
原田氏病	2例

3. 治療成績：治療法としては経口プレドニゾロン、ステロイドパルス、血漿交換、ヘパリン、インターフェロン $\alpha$ 、ペントキシフィリン療法で、有効率についてはそれぞれ 59.1、100、61.1、70、64.7、86.7%であった。

#### 2) ステロイドパルス療法：

1. 下肢運動機能の改善：表 4 に示すように症例 1)、2)、3)、7)、8)において、下肢痙縮の改善がみられた。症例 4)、5)、6)では筋炎を合併していたが、筋力の改善がみられた。この 3 症例では運動機能障害度が 1-2 段階改善し、10m 歩行時間の短縮がみられた。これらの改善効果は多くの例で 1 クール目の最初の数日間で出現した。

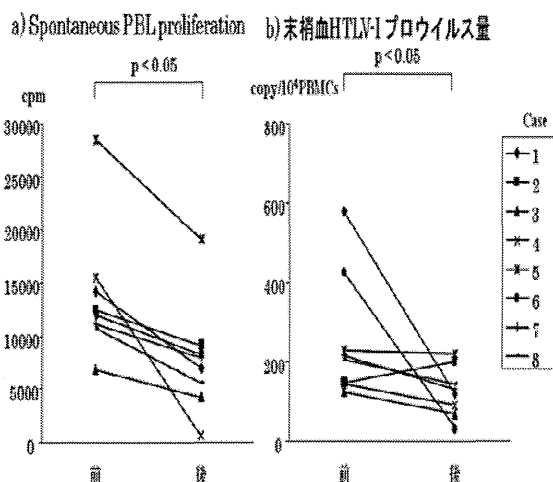
表 4. MPSLパルス療法の治療効果

症例	MPSLの		効果発現までの 期間	改善した症状
	1回投与量	投与期間		
1	1000 mg	2クール	1クール2日目	下肢の疼痛・痙攣改善
2	1000 mg	3クール	1クール2日目	下肢の疼痛・痙攣改善
3	250 mg	4クール	1クール3日目	下肢の痙攣改善
4	500 mg	3クール	2クール3日目	筋力改善
5	250 mg	3クール	1クール3日目	筋力改善
6	1000 mg	3クール	1クール3日目	筋力改善
7	500 mg	3クール	1クール1日目	下肢の痙攣改善
8	250 mg	3クール	1クール1日目	下肢の痙攣改善

## 2. 免疫学的・ウイルス学的改善： 図

1a に示すように、元来 HAM 患者で亢進していると思われる spontaneous PBL proliferation は本治療によって有意に減少した。さらに図 1b に示すように末梢血 HTLV-I プロウイルス量も有意に減少した。血清・髄液抗 HTLV-I 抗体価は治療の前後において有意な変動は示さなかった(図省略)。

図 1. 免疫学的・ウイルス学的改善



3. 副作用と維持療法について：副作用としては多くの例で、血糖の上昇を認めましたが一過性であった。症例 1 では陰部へ

ルペス、症例 2 ではくすぶり型 ATL、症例 3 では抑うつ状態、症例 5 ではβ-D グルカン上昇を認め、これらの副作用は MPSL パルス療法による免疫抑制作用と何らかの関係があると考えられた。症例 7 では CMV アンチゲネミアを認めたが、この症例は生体腎移植を受けた症例であり、同時に投与されている他の免疫抑制剤の影響も考えられた。

MPSL パルス療法後、何らかの形でのプレドニンによる維持療法を継続しなければ、数日から 6 カ月後に症状が増悪した。

## 4. 考案

当科におけるこれまで診療を行った HAM 患者の実態と治療成績を報告した。これまでとられてきた HAM に対する治療は本報告書でも示しているように免疫修飾療法が主体である。その中で当科において最も治療成績が優れていた、ステロイドパルス療法について検討をおこなった。その結果本療法は HAM 患者に対して、比較的即効性に下肢運動機能を改善させ、少なくとも短期的な改善効果は十分に発揮し得ることが明らかにされた。ただ、これ程短期間で効果が発揮されている点、さらに末梢血 HTLV-I プロウイルス量が有意に減少している点については、その

機序に関して不明な点が多いが、今後HAMに対する副腎皮質ホルモン剤の治療効果を考える上では重要であり、詳細な解析が必要であろう。

今回、ステロイドパルス療法を通して、HAMに対する副腎皮質ホルモン剤治療の有効性が示されたが、やはり本剤による治療は長期間に亘ることが余儀なくされるようである。元来、HAMに対する治療は長期間に亘る治療が必要であると思われるが、その間に生じ得る副作用の出現など種々の問題点を抱えている。今後はこの問題をどのようにして解決していくかが、HAMに対する副腎皮質ホルモン剤治療の大きな課題となるであろう。

## 5. 結論

当科におけるこれまで診療を行ったHAM患者の実態、および治療成績についてステロイドパルス療法を中心に報告した。ステロイドパルス療法は比較的即効性であり、少なくとも短期的な改善効果は十分に発揮し得ることが明らかにされた。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Kitazono T, Okazaki T, Araya N, Yamano

Y, Yamada Y, Nakamura T, Tanaka Y, Inoue M, Ozaki S. Selective advantage of murine higher-avidity CTL in elimination of human T-cell lymphotropic virus-1 infected cells and tumors. *Cell Immunol.* 272:11-17, 2011.

2) Nakamura H, Horai Y, Tokuyama A, Yoshimura S, Nakajima H, Ichinose K, Yamasaki S, Nakamura T, Hayashi T, Kawakami A. HTLV-I virological and histopathological analysis in two cases of anti-centromere antibody-seropositive Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol.* 2012;Apr 18 [Epub ahead of print].

3) 中村龍文, 福田 卓, 西浦義博. HAMの治療法の概略と進歩. *神経内科* 75:380-386, 2011.

4) 辻野 彰, 中村龍文: ヒトTリンパ球向性ウイルス脊髄症(HAM). *神経疾患 最新の治療2012-2014*: 271-273, 2012. 南江堂

## 2. 学会発表

(国際学会)

1) Nakamura T. : New therapeutic approach focusing on targeting HTLV-I-infected cells by prosultiamine in HAM/TSP. 3<sup>rd</sup> Nagasaki Prion mini-symposium, Nagasaki,

Japan, .2012.

(国内学会)

- 1) 中村龍文: HTLV-1 関連脊髄症(HAM)の治療剤の開発. BIO tech 2012 第11回国際バイオテクノロジー展/技術会議、2012年4月、東京
- 2) 中村龍文、福田 卓、木下郁夫、栢田智子、長郷国彦、西浦義博、佐藤克也、川上 純: HTLV-I 関連脊髄症(HAM)に対するポリ硫酸ペントサンによる治療成績. 第53回日本神経学会学術大会、2012年5月、東京.
- 3) 中村龍文、松尾朋博、福田 卓、山口健太郎、佐々木 均、酒井英樹、川上純: HAM に対する経口プロスルチアミン療法の有効性. 第5回 HTLV-I 研究会、2012年8月、東京.
- 4) 中村龍文、松尾朋博、福田 卓、山口健太郎、佐々木 均、酒井英樹、川上純: HAM に対する新規治療法ー経口プロスルチアミン療法の有効性ー. シンポジウム3ー新薬開発シンポジウム. 第24回日本神経免疫学会学術集会、2012年9月、長野.

### 3. その他、

専門医、一般医等医療従事者への情報提

供

中村龍文. HTLV-I 関連脊髄症の治療剤の開発. 先端創薬シンポジウム in 長崎大学 ～ 挑戦:長崎から世界へ～. 2012年7月、長崎.

### 患者、家族、患者会や一般市民への情報提供

中村龍文. HAM治療のこれから. 市民公開講演

会 「新しい展開・HTLV-1関連脊髄症」  
～解明

されつつあるHAMの病態と新しい治療法  
につい

て～. 2012年11月、鹿児島.

### 4. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

#### 1. 特許取得:

1) HTLV-I 関連脊髄症の予防または治療剤(特許出願中、特願 2011-226209、PCT/JP2012/076400)。

2) 排尿障害の予防・治療剤(特許出願中、特願 2011-269262、PCT/JP2012/067984)。

2. 実用新案登録 : なし。

3. その他 : なし

## HAM の長期的予後を改善する治療プロトコールの創出の試み

研究分担者 氏名 : 高嶋 博  
所属機関 : 鹿児島大学医歯学総合研究科 神経内科老年病学  
職名 : 教授

研究協力者 氏名 : 林 大輔 (医局員)、野妻智嗣 (大学院生)、  
松浦英治 (助教)、稲森由恵 (医員)、岡本裕嗣 (医局員)、  
松崎敏男 (医局員)、渡邊 修 (講師)  
所属機関 : 鹿児島大学医歯学総合研究科 神経内科老年病学

### 研究要旨 :

HAM の治療法においては、従来標準的な治療プロトコールは存在しない。そこでこれまでの臨床的知見・基礎研究的知見を再評価するとともに、診療記録を用いた HAM 患者治療法の効果に関する後ろ向き研究を行い、標準的治療プロトコール作成を試みた。治療に際して、疾患活動性を反映する指標を用いて活動性か非活動性かを区別し、それに基づき、活動期には、積極的な抗炎症療法・抗ウイルス療法を行うことで神経線維の変性を最小限に抑える治療、非活動期には免疫調整療法を主体に炎症再燃防止・ウイルス感染細胞の増殖抑制治療を行う。加えて、下肢痙性や排尿障害に対して対症療法を、リハビリテーションも重要である。以上の観点から、具体的な治療プロトコールを提案した。診療記録を用いた後ろ向き研究をさらに進める予定である。

### A. 研究目的

HAM の治療法においては、従来さまざまな方法が用いられてきたが、標準的な治療プロトコールは存在しない。今回、臨床的知見・基礎研究的知見を総合的に再評価し、現在施行可能な HAM の標準的治療プロトコールを作成する試みを行った。

クティブに解析し、それぞれに行われた治療法とその有効性を検討した。

HAM の機能障害の評価、臨床的な治療効果の評価としては、運動機能障害の重症度 (Osame Grade) と排尿障害の重症度の 2 つの指標を用いた。運動機能障害の重症度は、軽度から順に 0 から 13 までの 14 段階のグレードに分けた。排尿障害の重症度は、頻尿、残尿、尿失禁それぞれでスコア化した。

### B. 研究方法

当科で HAM と診断し、1986 年以降に治療を行った 401 症例をレトロスペ



運動機能障害の重症度 (Osame Grade)		排尿障害の重症度
Grade	Disability	
0	歩行・走行ともに異常を認めない	1)頻尿 0:正常
1	走るスピードが遅い	1:わずかに存在
2	歩行異常(つまづき・膝のこわばり)	2:明らかに存在
3	かけ足不能	3:著明に存在
4	階段昇降に手すり必要	2)残尿 0:正常
5	片手によるつたい歩き	1:わずかに存在
6	片手によるつたい歩き不能・両手なら10m以上可	2:圧迫排尿
7	両手によるつたい歩き5m以上, 10m以内可	3:自己導尿
8	両手によるつたい歩き5m以内可	3)尿失禁 0:正常
9	両手によるつたい歩き不能, 四つんばい移動可	1:わずかに存在
10	四つんばい移動不能, いざり等移動可	2:明らかに存在
11	自力では移動不能, 寝返り可	3:著明に存在
12	寝返り不能	
13	足の指も動かさない	

3つの症状の合計点数で表す

その2つの指標から、次の総合判定(機能障害改善度判定)基準を設定した。「著効」は運動機能障害度2段階以上の改善が認められた場合をいい、以下「有効」「やや有効」「無効」「悪化」とランクをつけ、有効率に「やや有効以上=(著効+有効+やや有効)/全患者数」と「有効以上=(著効+有効)/全患者数」の2種類を設けた。

総合判定(機能障害改善度判定)基準	
著効	運動機能障害度2段階以上の改善が認められた場合。
有効	運動機能障害度1段階改善、あるいは排尿障害度(頻尿、残尿、失禁:各障害度の合計0~9)3段階以上改善が認められた場合。
やや有効	同じ運動機能障害度内での明らかな改善、排尿障害度2段階までの改善、あるいは残尿量の明らかな減少等が認められた場合。
無効	同じ運動機能障害度内で改善が認められない場合および、排尿障害度2段階までの悪化が認められた場合。
悪化	運動機能障害度1段階以上の悪化、あるいは排尿障害度3段階以上の悪化が認められた場合。

有効率の2種類
「やや有効以上」=(著効+有効+やや有効)/全患者数
「有効以上」=(著効+有効)/全患者数

これらの検討結果と、HAM 発見以来、当科が報告してきた知見を評価し、推奨される治療プロトコルの作成を試みた。

### C. 倫理面への配慮

患者の同意を得たうえで保存された臨床・血液学的データが当科のHAM患者情報データベースに逐次蓄積されており、患者情報は匿名化されている。解析に当たって個人が特定される可能性はないためこのデータベースの解析にあたって新たな患者の同意を得る必要はない。

### D. 研究結果

(1) HAM401 症例の治療法と有効性の結果、「やや有効以上」と「有効以上」がともに50%以上のものは、副腎皮質

ホルモン経口投与 247 例(やや有効以上:78.1%、有効以上:63.0%)、副腎皮質ホルモン大量点滴投与 14 例(やや有効以上:78.6%、有効以上:50%)、

治療法	投与量	投与期間	施行例	やや有効以上	有効以上
1 副腎皮質ホルモン					
1)経口投与	10~60 mg/日	連日or隔日/1~3か月	247	78.1%	63.0%
2)大量点滴投与	500~1000 mg/日	1~3日	14	78.6%	50%
3)懸注	50~70 mg/日	1~5日	5	80%	40%
2 血液浄化療法					
1)リンパ球除去術	約1×10 <sup>8</sup> /回	3~6回	9	77.8%	54.4%
2)プラズマフェレーシス	1回1.5~2.0L	4~6回	7	42.9%	42.9%
3 インターフェロンα					
1)筋注	300万単位/日	30日	32	62.5%	21.9%
2)吸入	100万単位/日	30日	11	51.8%	27.3%
4 アザチオプリン	50~100 mg/日	1~3か月	9	55.6%	22.2%
5 ビタミンC	1500~3000 mg/日	4日or5日連続投与後 2日休薬/4週間	89	58.4%	13.4%
6 ベントキシフィン	200 mg/日	2~4週	5	50%	20%
7 エリスロマイシン	400 mg/日	1~3か月	25	48%	16%
8 サラゾスルファピリジン	1000~1500 mg/日	1~3か月	24	50%	12.5%
9 ミノシリン	100~150 mg/日	1~3か月	17	47.1%	11.8%
10 フォスホマイシン	静注4g/日 その後経口2g	2週間	14	78.6%	7.1%
11 TRH	静注2 mg/日	5日間	16	56.3%	6.3%
12 グリセオール	400~600 mg/日	2~5日間	3	66.7%	0%
13 ビタミンB12	2.5~5 μg/日	1~3日間	3	33.3%	0%
14 ガナゾール	200~300 mg/日	4~6週間	2	0%	0%
15 エペリゾン塩酸塩	100~150 mg/日	4~6週間	6	100%	50%
16 AZT+3TC	(AZT:400(3TC):300 mg/日)	4~12週間	12	58.3%	25%

エペリゾン塩酸塩投与 6 例(やや有効以上:100%、有効以上:50%)であった。血液浄化療法は、リンパ球除去 9 例(やや有効以上:77.8%、有効以上:44.4%)、プラズマフェレーシス 7 例(やや有効以上:42.9%、有効以上:42.9%)と副腎皮質ホルモンに次ぐ有効性を示した。IFN-α 注射 32 例では、やや有効以上:62.5%、有効以上:21.9%であった。ビタミン C 投与 89 例では、やや有効以上:58.4%、有効以上:13.4%、エリスロマイシン投与 25 例では、やや有効以上:48%、有効以上:16%、サラゾスルファピリジン投与 24 例では、やや有効以上:50%、有効以上:12.5%と、やや有効以上で 50%前後を示した。

(2) 当科で臨床的に主に用いた治療法主に活動期に行った治療は、メチルプレドニゾン(パルス)、プレドニゾン(内服)、IFN-α、サラゾスルファピリジンが主体であり、主に非活動期に行った治療は、プレドニゾン少量(内服)、ビタミン C、ラクトバシラス・カゼイ・シロタ株、サラゾスルファピリジン、エリスロマイシン、そして下肢

瘻性・排尿障害に対する対症療法とリハビリテーションが主体であった。

### (3) 基礎研究的知見・臨床的知見

HAM16 例でのプレドニゾロン内服では、髄液ネオプテリン値は有意に減少した ( $p=0.03$ )。プレドニゾロン 5-20mg/day 内服では、治療開始 5 年後に、末梢血 HTLV-I プロウイルス量が治療前と比較し有意に減少した ( $p<0.0001$ )。

HAM25 例での IFN- $\alpha$  投与では、末梢血 HTLV-I プロウイルス量が有意に減少し ( $p=0.023$ )、髄液ネオプテリン値も有意に減少した ( $p=0.033$ )。

IFN- $\alpha$  の臨床試験では、300 万単位/回を 1 日 1 回筋注で 4 週間連日投与後の有効率は 40.0%で、投与終了 4 週間後も有効率 46.2%を保っていた。しかし、その後の効果は 1-3 か月の持続に留まった。

HAM13 例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 ( $p=0.03$ )。

HAM10 例でのラクトバシラス・カゼイ・シロタ株投与では、末梢血 HTLV-I 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 ( $p=0.015$ ) を認め、排尿障害スコアの有意な改善 ( $p=0.0085$ ) を認めた。

病理学的検討では、HAM の活動期では、リンパ球・マクロファージ主体の炎症が生じており、浸潤リンパ球の主体は CD4+ と CD8+ T 細胞であった。非活動期では、軽度の炎症が持続し、浸潤リンパ球の主体は CD8+ T 細胞であり、脱落した神経線維の部位にはグリオーシスが生じていた。

HAM213 例での髄液細胞数は  $6.4 \pm 14.2/\mu\text{L}$  (基準値  $<5/\mu\text{L}$ ) と上昇しており、髄液ネオプテリン値も  $102.2 \pm$

$113.8 \text{ pmol/mL}$  (基準値  $<30 \text{ pmol/mL}$ ) と上昇していた。また、急速進行性 14 例では髄液ネオプテリン値  $233.6 \text{ pmol/mL}$ 、緩徐進行性 137 例では  $97.8 \text{ pmol/mL}$  と、急速進行性でより高値となっていた。

末梢血 HTLV-I プロウイルス量と運動機能障害の重症度との検討では、末梢血 HTLV-I プロウイルス量は、運動機能障害の悪化に伴って上昇しており、ステロイド投与による運動機能障害の改善に伴い、末梢血 HTLV-I プロウイルス量も低下していた。

脊椎 MRI 検査の HAM での定量的データの集積はないが、HAM の急性活動期例では脊髓の腫大が、慢性非活動期の長期経過例では脊髓の萎縮が、臨床上散見される。

今後他施設合同で各施設の診療録を用いた HAM 治療の効果に関する後ろ向き調査を行う予定である。

## E. 考案

HAM の治療の科学的なエビデンスは少なく、現時点で治療指針を示すことは難しいが、我々のこれまでの治療経験から、現在実施可能な治療について考察した。

HAM では、活動期では CD4+ と CD8+ リンパ球の浸潤を主体に炎症が生じており、非活動期では CD8+ リンパ球の浸潤を主体に炎症が持続し、神経線維の脱落部位にはアストロサイトによるグリオーシスが生じている。この点をふまえ、治療法においても、活動期と非活動期を区別し、活動期では積極的に抗炎症療法・抗ウイルス療法を行うことで神経線維の変性を最小限に抑え、非活動期では免疫調整療法を主体に炎症再燃防止・ウイルス感染細胞の増殖

抑制を行う方策をとる。

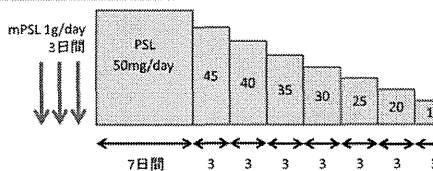
我々は、活動期と非活動期の区別には、疾患活動性を反映する「進行の早さ」、「髄液細胞数」、「髄液ネオプテリン値」、「末梢血 HTLV-I プロウイルス量」、「脊椎 MRI による脊髄腫大」の 5 つの指標を用いる。

	より活動期	より非活動期
病理学的検討	リンパ球・マクロファージ主体の炎症 浸潤リンパ球の主体はCD4+とCD8+	軽度の炎症が持続 アストロサイトによるグリオシス 浸潤リンパ球の主体はCD8+
疾患活動性の指標		
進行の早さ	臨床経過が早く進行	ゆっくり進行
髄液細胞数	高い	高くない
髄液ネオプテリン値	高い	高くない
末梢血HTLV-Iプロウイルス量	高い(臨床経過増悪時に高くなる)	(高い例あり)
脊椎MRI	脊髄腫大	脊髄萎縮

活動期にはステロイド(メチルプレドニゾンパルス・プレドニゾン内服)を基本とし、必要に応じて IFN- $\alpha$ 、サラゾスルファピリジンによる治療を行う。非活動期には、ステロイド(プレドニゾン少量内服)、サラゾスルファピリジン、ビタミン C、ラクトバシラス・カゼイ・シロタ株、エリスロマイシンの中から複数の治療法を選択する。また、対症療法・リハビリテーションを行う。

### (1) 活動期の治療プロトコール

#### 1 ステロイド(mPSLパルス・PSL内服) (体重50kgの場合)



#### 2 IFN- $\alpha$ (300万単位/day・4週間)

- ・糖尿病、感染症、緑内障等の合併症によりステロイド治療が困難な場合
- ・PSL内服減量により症状が増悪した場合

#### 3 サラゾスルファピリジン(1~1.5g/day)

- ・PSL内服減量後の追加治療

第 1 選択薬はステロイドであり、初めにメチルプレドニゾン 1g/day (または 125mg/day) のパルス療法を 3 日間施行後、後療法として 1mg/kg のプレドニゾン内服を 7 日間行い、その後漸減する。プレドニゾンを漸減した後は中止を試みるが、実際には中止

によって臨床所見の悪化がみられる例も多く、プレドニゾンを中止するか、5-10mg/day の内服維持とするかは、症例ごとに判断するのが、現時点では実際的ではないだろうか。

IFN- $\alpha$  は必須ではないが、ステロイドの効果が小さい場合や、合併症等によってステロイド治療が困難な場合に選択され、基本的には 300 万単位/day を 4 週間投与で終了とする。在宅治療も出来ない状況で、積極的には現在は用いていない。

サラゾスルファピリジン (1-1.5g/day)、アスコルビン酸などの比較的副作用の少ない治療を併用することで、ステロイドの減量や症状の改善・維持を容易にできる可能性が有る。

### (2) 非活動期の治療プロトコール

#### 1 ステロイド(PSL少量内服 5~10mg/day)

- ・慢性期に持続する軽度の炎症を抑えるが、長期投与による副作用の考慮が必要。
- ・長期的予後に関する評価については結論が得られていない。

#### 2 サラゾスルファピリジン(1~1.5g/day)

- ・急性期治療に引き続き投与

#### 3 ビタミンC(1.5~3g/day・5日連続投与後2日休薬)

- ・副作用はほとんどない。(添付文書上は骨痛症状のみ)

#### ラクトバシラス・カゼイ・シロタ株(8×10<sup>10</sup>株/day)

- ・副作用はほとんどない。

#### 4 エリスロマイシン(600mg/day)

- ・肺合併症や原路感染を伴う場合等

当院では HAM の初回治療においては、非非活動期と判断した場合においても、脊髄の炎症がどの程度あるのか、その程度回復可能かをみるために、急性期にも行うメチルプレドニン 125mg x 3 日間に続いて、1mg/kg x 7 日間の短期集中的なステロイドの投与を試みることも多い。その後維持療法につなげる。

どの程度のステロイド(プレドニゾン少量内服 5-10mg/day)は非活動期に持続する軽度の炎症を抑制するが、長期投与による副作用の考慮が必要で、長期的予後に関する評価については結論が得られていない。HAM は、骨粗鬆

症の合併が多く、ステロイドの長期使用が望ましいとは一概に言えなかったが、ビスホスホネート剤の普及により、投与する方が予後がよいかもしれない。

サラゾスルファピリジン (1-1.5g/day) は活動期に引き続き必要に応じて選択され、実際よくなる場合も多く、安価であり使用すべき薬剤であろう。

アスコルビン酸 (ビタミン C) (1.5-3g/day・5日連続投与後2日休薬) とラクトバシラス・カゼイ・シロタ株 ( $8 \times 10^{10}$  株/day) は、副作用がほとんどみられず、症例によっては有効性が認められており、比較的広く使用できる。

エリスロマイシン (600mg/day) は効果がやや弱い、排尿障害などに効果がある例もある。

対症療法としては、下肢痙性に対して、エペリゾン 150-300mg/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。排尿困難に対しては、ジスチグミン 15mg/day、プラゾシン 2mg/day、間欠自己導尿法などが、頻尿・尿失禁に対しては、プロピペリン 20mg/day、オキシブチニン 6mg/day などが選択される。

筋力維持や廃用症候群防止目的としては、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。躯幹筋を中心に筋力アップを計ることで、歩容を改善できる。

## F. 結論

HAM の標準的治療プロトコールとして、最初に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-I プロウイルス量」、「脊椎 MRI による脊髄腫大」の 5 つの指標を用い、活動期か非活動期かを区別する。

活動期には、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- $\alpha$ 、サラゾスルファピリジンで治療を行う。

非活動期には、免疫調整作用を目的とし、プレドニゾン少量内服、サラゾスルファピリジン、ビタミン C、ラクトバシラス・カゼイ・シロタ株、エリスロマイシンの中から複数の治療法を選択する。また、下肢痙性や排尿障害に対しては対症療法を行い、筋力維持や廃用症候群防止目的として、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っていく。

以上の治療プロトコールを提案した。

## F. 研究成果の公表

学術雑誌等での発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. Abdelbary NH, Abdullah HM, Matsuzaki T, Hayashi D, Tanaka Y, **Takashima H**, Izumo S, Kubota R.. Reduced Tim-3 expression on human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I) Tax-specific cytotoxic T lymphocytes in HTLV-I infection. *J Infect Dis.* 2011 Apr 1;203(7):948-59.
2. Minocycline modulates antigen-specific CTL activity through inactivation of mononuclear phagocytes in patients with HTLV-I associated neurologic disease,