

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的である疾患の総称である。

VIII. 亜急性硬化性全脳炎 subacute sclerosing panencephalitis : SSPE⁴⁾

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ー 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⁶⁾。

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⁷⁾。

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)⁸⁾

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 試験やペ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、ジベルばら色靴痕疹、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⁹⁾。

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¹⁰⁾。

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
- 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)
- 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)

* * *

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¹⁾。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²⁾。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³⁾。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、多発性硬化症や痙性脊髄麻痺、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⁴⁾、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⁵⁾、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⁶⁾。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⁷⁾、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⁸⁾。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 の感染の有無と比較検討を行った。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

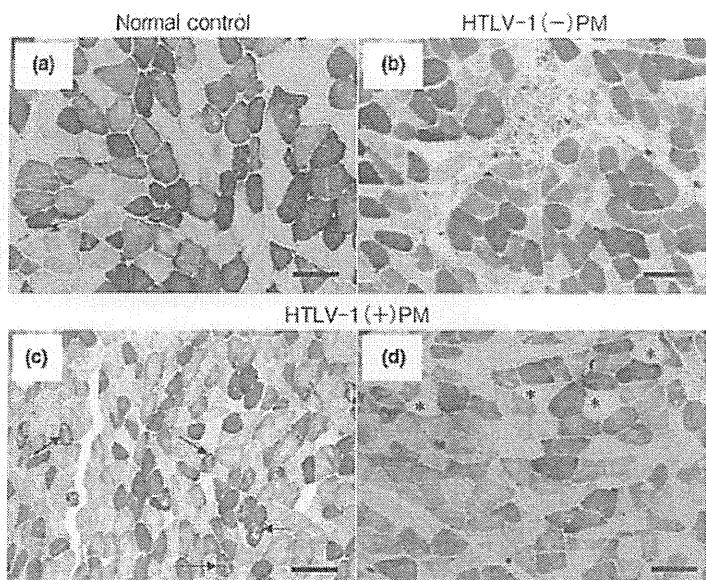
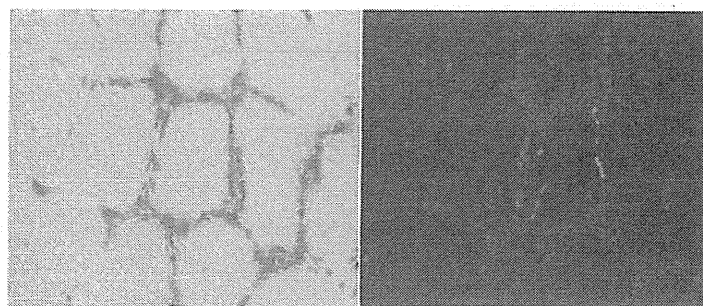


図1 HTLV-1陽性多発性筋炎においてCCO染色でみられた異常筋線維(Abdullahら⁹⁾より)

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¹⁰⁾、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⁹⁾。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^{11,12)}、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¹³⁾。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³⁾。

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



CD8陽性リンパ球 HTLV-1 Tax11-19特異的CTL

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³⁾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

- 1) Gilbert DT, Morgan O, Smilde MF, et al. HTLV-1 associated polymyositis in Jamaica. *Acta Neurol Scand.* 2001; 104: 101-4.
- 2) 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.
- 3) Matsuura E, Umehara F, Nose H, et al. Inclusion body myositis associated with human T-lymphotropic virus-type 1 infection: eleven patients from an endemic area in Japan. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2008; 67: 41-9.
- 4) Littleton ET, Man WD, Holton JL, et al. Human T cell leukaemia virus type 1 associated neuromuscular disease causing respiratory failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002; 72: 650-2.
- 5) Gabbai AA, Wiley CA, Ojiyeira AS, et al. Skeletal muscle involvement in tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy. *Muscle Nerve.* 1994; 17: 923-30.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 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.
- 9) Abdullah HM, Higuchi I, Kubota R, et al. Histopathological differences between human T-lymphotropic virus type 1-positive and human T-lymphotropic virus type 1-negative polymyositis. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2011; 2: 12-24.
- 10) Ozden S, Gessain A, Gout O, et al. Sporadic inclusion body myositis in a patient with human T cell leukemia virus type 1-associated myelopathy. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 510-4.
- 11) Dalakas MC. Immunopathogenesis of inflammatory myopathies. *Ann Neurol.* 1995; 37 suppl 1: S74-86.
- 12) 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.
- 13) Ozden S, Cochet M, Mihol 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 1-infected patient with sporadic inclusion body myositis. *J Virol.* 2004; 78: 16320-7.

HTLV-1関連脊髄症の病因と病態

齊藤峰輝

【要旨】ヒトT細胞白血病ウイルス (Human T-cell leukemia virus type 1: HTLV-1) 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: HAM/TSP) は、HTLV-1感染者の一部に発症する痙性脊髄麻痺・膀胱直腸障害を呈する神経疾患である。生体内のHTLV-1感染細胞数が多いほどHAM/TSP発症リスクが増加することが知られているが、現在のところ発症原因の解明と根治的治療法の確立には至っていない。本稿では、HAM/TSPの病態解明に関する研究成果について最新の知見を含めて概説する。

Key words: HTLV-1、HAM/TSP、宿主免疫応答、疾患感受性遺伝子

はじめに

ヒトT細胞白血病ウイルス1型 (Human T cell leukemia virus type 1: HTLV-1) は世界ではじめてヒト疾患との関連が見いだされたレトロウイルスであり、HTLV-1関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy/ tropical spastic paraparesis: HAM/TSP) および成人T細胞白血病 (Adult T-cell leukemia: ATL) の原因ウイルスである。ATLやHAM/TSPを発症するのは感染者の5%前後ではあるが、ATLは最も悪性度の高い造血器腫瘍のひとつであり、HAM/TSP患者では約40%が経過中に歩行不能となり生活の質が著しく障害される。2010年に国立感染症研究所から報告された全国調査によると、我が国にはいまだに先進国で最多の約108万人ものHTLV-1感染者が存在しており、従来多かった九州・沖縄では減少しているものの都市部では逆に増加していることが明らかになっている。HTLV-1感染症の制圧は、我が国の公衆衛生上・医療上の緊急の課題であるだけでなく、世界のHTLV-1感染地域のうち先進国は日本のみであることから、我が国における研究成果が感染地域諸国から期待されている点でも重要である。

I. HAM/TSPの臨床所見

HAM/TSPの患者数は国内に約1500例、世界では医療機関で診断されている症例だけで少なくとも3000例以上と推定されている。多くの臓器特異的自己免疫疾患と同様にHAM/TSP患者は約1:2~1:3の比率で女性に多く^{1),2)}、平均発症年齢は45.1±16.5歳である²⁾。主要な臨床症状は、両下肢の緩徐進行性痙性不全対麻痺であるが、排尿困難、頻尿、便秘などの膀胱直腸障害が歩行障害に先行して病初期より認められることもある。神経学的診察にて下肢の深部腱反射亢進、明瞭なバビンスキー徴候が認められる。感覚障害は運動障害に比較して軽度であるが、自覚的なしびれ感や痛みを訴える症例も多い。HAM/TSP患者の血清抗HTLV-1抗体価はATL患者、無症候性キャリアー (asymptomatic carrier: AC) と比較して有意に高く、リウマチ因子 (18.3%)、抗核抗体 (22%)、抗SS-A抗体 (23.4%)、抗SS-B (9.7%) 抗体、platelet associated IgG (30%) など多くの自己抗体陽性例が認められ、Tリンパ球性肺胞症 (70%)、シェーグレン症候群 (25%)、関節症 (20%)、ぶどう膜炎 (15%)、多発筋炎 (5%) などの自己免疫疾患を含む炎症性疾患の合併例も多い²⁾。髄液検査で

は、軽度の細胞数増多、髄液内IgG産生亢進とともに、活性化T細胞由来インターフェロン・ガンマ (Interferon- γ : IFN- γ) の刺激によりマクロファージが放出するネオプテリンの増加が認められ³⁾、髄腔内での活発な炎症を反映した所見と考えられる。特徴的な臨床症状、神経所見に加え、血清・髄液中に抗HTLV-1抗体を検出することで診断自体は比較的容易である。現在のところHAM/TSPに対する保険適応のある治療薬はInterferon (IFN) - α ⁴⁾のみであるが、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤など免疫抑制・免疫調節効果のある薬剤の有効性が報告されている²⁾。

II. HAM/TSPの病理所見

HAM/TSPの脊髄では、リンパ球およびマクロファージを主体とした炎症細胞が小血管周囲を中心に浸潤、集簇する特徴的な病変が認められる。病変は、脊髄側索を中心に左右対称性に中部胸髄から下部胸髄にかけて、髄鞘および軸索の変性、グリオシスを伴って広がっており、くも膜下腔の細胞性炎症、くも膜の肥厚も伴っている⁵⁾。このような活発な細胞性炎症所見は、特に発症後早期の罹病期間の短い症例で明瞭に観察され、発病後長期を経た症例では軽微である。同様の細胞浸潤は、程度は軽いものの大脳にも認められることが報告されている⁶⁾。HAM/TSP脊髄病巣におけるHTLV-1については、In situ PCR、in situ hybridizationと各種細胞表面マーカーによる免疫組織化学を組み合わせた検討から、プロウイルスゲノムの存在⁷⁾、ウイルスmRNAの発現⁸⁾は共に局所の浸潤T細胞に限局し、神経細胞には認められない。

III. HAM/TSP発症を規定する因子

1. Taxサブタイプ

2000年に報告された鹿児島県における解析から、HTLV-1の転写調節因子Taxの遺伝子配列には2つのサブタイプが存在し、そのうちサブタイプAを持つ感染者はサブタイプBを持つ感染者と比較して、後述するヒト白血球型抗原 (Human Leukocyte Antigen: HLA) の影響とは独立してHAM/TSP発症のOddsが約2倍高いことが報告された⁹⁾。

2. 疾患感受性遺伝子-HLA

HTLV-1感染者の末梢血リンパ球は、培養系に移すとマイトジェン・T細胞増殖因子・HTLV-1

抗原による刺激なしで自律的に増殖するが、この自己増殖反応はHAM/TSP患者のリンパ球において特に強く、一方HAM/TSP患者では抗HTLV-1抗体価が血清・髄液ともにATL患者、ACより有意に高い。生体内での感染細胞数を反映するHTLV-1プロウイルス量はHAM/TSP患者においてACの7~16倍に増加しているのみならず、HAM/TSP患者を血縁に持つACでは、家族歴のないACより有意に高い。このことは、HAM発症、HAM患者のHTLV-1に対する高免疫応答と宿主遺伝的要因との関連を強く示唆している¹⁰⁾。実際に、国内の高感染地域である鹿児島県のHTLV-1感染者を対象とした研究から、HLAクラスIのHLA-A*02とHLA-Cw*08を持つ個体がHAM/TSP群でAC群より有意に少なくHAM/TSP発症抑制に関与していることが、HLAクラスIのHLA-B*54とHLAクラスIIのHLA-DRB1*0101を持つ個体がHAM/TSP群でAC群より有意に多くHAM/TSP発症促進に関与していることが報告された。同時に、HLA-A*02、Cw*08を持つACにおいては、HTLV-1プロウイルス量が非保有者の約1/3と有意に低下していること、HLA-DRB1*0101陽性のHAM/TSP患者群ではHLA-DRB1*0101陰性群と比較してHTLV-1プロウイルス量が有意に低い、つまりより低いプロウイルス量でHAM/TSPを発症していることも示された^{11),12)}。

3. 非HLA疾患感受性遺伝子

一方、合計100種類以上の非HLA宿主遺伝子多型 (SNPs, VNTR またはCA repeat) の解析から、脊髄内の小血管内皮細胞基底膜の主な構成蛋白である4型コラーゲンを主に分解することで細胞の血管外への遊走に関与しているとされる蛋白分解酵素matrix metalloproteinase (MMP)-9遺伝子のプロモーターに存在するCA repeatの延長¹³⁾、脊髄マトリックス構成蛋白質であるAggrecan 遺伝子の翻訳領域に存在するVNTR多型の1630bpアレル¹⁴⁾および腫瘍壊死因子 (Tumor necrosis factor- α : TNF- α) 遺伝子のプロモーターに存在する-863A/C多型のAアレル¹⁵⁾がHAM/TSP発症の危険率を上げることが明らかになった。一方、stromal cell-derived factor (SDF)-1遺伝子のプロモーターに存在する-863A 3' UTR¹⁵⁾、Interleukin (IL)-10-592A¹⁶⁾、Vitamin D receptor exon 9 ApaI多型¹⁷⁾がHAM/TSP発症の危険率を下げ、IL-15 191Cは、HTLV-1ウイルス量の低下している感

染者に多いことが示された¹⁵⁾。これらHAM/TSP群とAC群でアレル頻度に有意差を認めた宿主遺伝子のうち、MMP-9プロモーターとIL-10プロモーターがHTLV-1 Tax蛋白により転写活性化され、各遺伝子多型がTaxを介する宿主遺伝子の転写活性化効率に影響することが報告された。すなわち、HAM/TSP群に高頻度に認められたMMP-9の長いCA repeatとIL-10の-592 Cアレルを持つプロモーターは、短いCA repeat、-592 Aアレルを持つプロモーターと比較してどちらもTaxを介する転写活性化能が有意に高かった^{13),16)}。

これらの成果は、遺伝的に規定されたHTLV-1感染に対する宿主遺伝子の応答効率の違いとウイルス遺伝子型の双方が疾患感受性に深くかかわっていることを示している。

4. HTLV-1のヒトゲノム挿入部位

最近、HTLV-1のヒトゲノム挿入部位の網羅的な解析結果が英国のBanghamらのグループによって報告された¹⁸⁾。彼らはハイスループットなゲノムマッピング法を用いて、61例のHTLV-1感染者 (AC 14例、HAM/TSP 26例、ATL 20例、ぶどう膜炎1例) の末梢血単核球 (peripheral blood mononuclear cell: PBMC) における91,000以上のHTLV-1プロウイルス挿入部位 (UIS: Unique insertion site) を同定し、感染者にはPBMC由来ゲノムDNA 10 μgあたり500から5000のUISがあることを示した。さらに、生体内でのHTLV-1感染細胞のクローン多様性を定量可能な「オリゴクローナル指数 (oligoclonality index: OCI)」を設定してHTLV-1感染細胞の *in vivo* におけるクローナリティを定量し、OCIがHAM患者とACとの間でほぼ同等であり、HAM患者、ACいずれにおいてもOCIとHTLV-1プロウイルス量との間に相関関係が認められないことを明らかにした。このことは、HAM患者における高プロウイルス量 (= 感染細胞数) が、従来考えられていたようなクローナルな感染細胞の増殖によるのではなく、生体内に多くの感染細胞クローンが存在することによって維持されていることを示しており、極めて興味深い所見である。一方彼らは、生体内でのHTLV-1クローン数は、HTLV-1プロウイルス挿入部位周囲のゲノム環境に大きく影響を受けることも明らかにした。すなわち、HTLV-1プロウイルスが活発に転写を行っている宿主遺伝子と同方向に挿入された場合には、感染細胞はクローン増

殖しやすい傾向があり、反対にプロウイルスが転写抑制状態のゲノム領域に挿入された場合には、感染細胞のクローン増殖は抑制される。以上の結果から、ACではHAM/TSP患者と比較して、慢性感染時に認められるCTLによる負のクローン選択が起りやすく、病原性の低い感染細胞クローンが選択されやすいとの仮説を提唱している。

IV. HTLV-1に対する宿主免疫応答

1. NK細胞・NKT細胞

NK細胞は、直接的な細胞障害活性を介して自然免疫を司るのみならず、樹状細胞やT細胞との相互作用を介して獲得免疫応答形成にも影響することが近年明らかになりつつある。HAM/TSP患者では、末梢血中NK細胞の頻度¹⁹⁾ならびに抗体依存性細胞介在性細胞障害 (Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity: ADCC)²⁰⁾ 活性が低下していることが、すでに1990年代初頭には報告されていた。2003年には、NK細胞の抑制性受容体の一つNKG2AのリガンドであるHLA-Eのテトラマーを用いたHTLV-1感染者末梢血の解析結果から、HAM/TSP患者ではACに比較してCD3陽性のテトラマー陽性細胞、つまりNKT細胞に相当する細胞群の頻度が有意に低下する一方で、この細胞群のクローナリティは逆に集積していることが報告された²¹⁾。HAM/TSP患者における末梢血中NKT細胞の低下は、近年の日本²²⁾、米国および南米²³⁾の症例による解析で再確認されている。一方、乳酸菌飲料の服用によりNK細胞活性が回復したHAM/TSP患者において、臨床症状も改善したとの報告もあり²⁴⁾、NK細胞・NKT細胞がHAM/TSPの病態形成に関与することは明らかであろう。

2. 体液性免疫

HTLV-1感染者では、その血清中にHAM/TSP患者、ACともにIgM抗体を含む抗HTLV-1抗体が検出される²⁵⁾。また、先述したようにHAM/TSP患者では抗HTLV-1抗体価が血清・髄液ともにATL患者、ACより有意に高く、これは同程度のプロウイルス量を持つ症例を比較した場合でも同じである^{25),26)}。すなわち、HTLV-1蛋白 (抗原) はHTLV-1感染者の体内で持続的に発現しており、HAM/TSP患者ではその発現が増強していることが考えられる。血清中の抗HTLV-1特異的抗体の免疫優性エピトープ (immunodominant epitope) はATL患者、HAM/TSP患者、ACい

ずれにおいても HTLV-1 のエンベロープ (Env) 蛋白上に存在するが、Tax 蛋白に対する抗体は、HAM/TSP 患者 (71-93%) では ATL 患者 (4-31%) や AC (27-37%) と比較して出現頻度が高い²⁷⁾。

米国の Levin らは、HTLV-1 の Tax 蛋白を認識する抗体が RNA 結合タンパク質 A1 (heterogeneous nuclear riboprotein A1: hnRNP-A1) と交差反応し、神経細胞の活動に影響しているとする実験結果を 2002 年に報告した²⁸⁾。彼らの検討では、抗 hnRNP-A1 抗体は HAM/TSP 患者全例 (10 例中 10 例) に検出されたため、HTLV-1 関連疾患発症における分子相同性 (molecular mimicry) の意義が注目されたが、我々が多数の検体を用いて二重盲検法により検証したところ、その検出率は HAM/TSP 患者においてわずかに 35.0% (40 例中 14 例) であり、HAM/TSP 患者のみならず多発性硬化症 (71.4% : 28 例中 20 例)、ウイルス性髄膜炎 (31.3% : 16 例中 5 例) など、他の神経疾患患者においても検出され、HAM/TSP に対する疾患特異性は確認されなかった²⁹⁾。hnRNP-A1 が神経細胞特異的な分子でなく普遍的に存在する分子であること、抗体が直接作用しにくい核内に存在することから、Tax と交差反応する抗 hnRNP-A1 抗体は HAM/TSP の発症に直接関与するのではなく、炎症による組織破壊により血液脳関門が破綻した後に、大量に放出された自己抗原に反応した 2 次的な現象と考えられる。

3. ヘルパー T 細胞

CD4 陽性 T 細胞は、ヘルパー T 細胞として免疫応答における司令塔の役割を担う重要な細胞であるが、同時に HTLV-1 の主要な感染標的細胞でもある。末梢血中の HTLV-1 特異的ヘルパー T 細胞の頻度や、末梢血 CD4 陽性 T 細胞分画内における IFN- γ 、インターロイキン 2 (Interleukin-2: IL-2)、TNF- α 産生細胞の頻度は、同じプロウイルス量であっても AC より HAM/TSP 患者で有意に高く、HAM/TSP 患者は臓器特異的自己免疫疾患の患者でよくみられる Th1 細胞優位な状態にあることが報告されている^{30),31)}。また、HTLV-1 特異的ヘルパー T 細胞のレセプター V β における相補性決定領域 (complementarity determining region 3 : CDR3) の解析結果は、単に感染 CD4 細胞が増殖した結果として HTLV-1 特異的ヘルパー T 細胞が高頻度に認められるのではなく、生体内で主要組織適合遺伝子複

合体 (major histocompatibility complex : MHC) 抗原 - ペプチド複合体による選択を受けた結果でもあることを示唆している³²⁾。HTLV-1 特異的ヘルパー T 細胞の標的抗原エピトープは HAM/TSP 患者、AC を問わず主に Env 上に存在するが³³⁾、日本とイランという民族的にまったく異なる感染地域において共通の HAM/TSP 発症促進 HLA である³⁴⁾HLA-DRB1*0101 が、ヘルパー T 細胞の dominant epitope を拘束すること³⁵⁾、HLA-DRB1*0101 陽性の HAM/TSP 患者群では陰性群と比較して有意にプロウイルス量が低いこと¹¹⁾から、ヘルパー T 細胞による HTLV-1 に対する過剰な免疫応答の誘導が HAM/TSP 発症に密接に関与することが考えられる。

4. 細胞傷害性 T 細胞

HTLV-1 特異的ヘルパー T 細胞が Env を認識するのに対して、HTLV-1 感染細胞に対する細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T lymphocyte: CTL) の多くは Tax を標的としており³⁶⁾、HLA-A*02 に拘束される Tax の 11~19 番目のアミノ酸が特に強力なエピトープである。このことと、先述したように HLA-A*02 を持つ個体が HAM/TSP 群で AC 群より有意に少ないこと、HLA-A*02 を持つ AC では持たない AC より HTLV-1 プロウイルス量が有意に低いことから、HAM/TSP 抑制 HLA アリルは効率のよい CTL による感染細胞の認識・排除機構によって HAM/TSP 発症に関与しているとの仮説が提唱されている³⁷⁾。実際に、HAM/TSP 患者では AC と比較して HTLV-1 特異的 CTL の機能が低下していることが報告されており³⁸⁾、鹿児島県における HLA 疫学の結果と合わせ、この仮説を強く支持する所見である。

5. 樹状細胞

樹状細胞 (dendritic cell: DC) は、自己の MHC 上に抗原をのせて T 細胞受容体 (T cell receptor: TCR) に提示する最も強力な抗原提示細胞である。1992 年には HAM/TSP 患者の DC に HTLV-1 が感染していること³⁹⁾が、1993 年には健常者の DC に HTLV-1 を感染させると自己 T 細胞の著しい増殖を誘導すること⁴⁰⁾が in vitro の実験で報告された。先述したように、HTLV-1 感染者の末梢血リンパ球を in vitro で培養すると、増殖因子等を添加しなくても活発な自発増殖現象が起こり、これは特に HAM/TSP 患者において顕著であることが知られている。この HAM/TSP 患者末梢血リンパ球の培養系から DC を除くと自発増殖現象が見られなくなること³⁹⁾、抗 MHC

class II抗体、抗CD86抗体、抗CD58抗体の培養系への添加によっても同様の抑制が起こること⁴¹⁾が明らかにされ、DCの末梢血リンパ球の自発増殖現象とHAM/TSP病態への関与を示唆している。2008年には、Cell-freeのHTLV-1ウイルスがDCに効率よく感染し、ウイルスを感染効率の悪いCD4陽性T細胞に伝達すること⁴²⁾が、2009年には当初報告されたCD4陽性CD25陽性T細胞ではなく、DCこそがTax特異的CD8陽性T細胞の誘導と機能維持に関与する細胞であることが示された⁴³⁾。さらに、HTLV-1のDCからT細胞への伝播にはDendritic Cell Specific ICAM-3 Grabbing Non-integrin: DC-SIGN)が関与していること⁴⁴⁾、in vitro, in vivo 双方においてDCがTax特異的CD8陽性T細胞の誘導と維持に関与していること⁴³⁾が報告された。トランスジェニックマウスを用いたHTLV-1感染モデルの解析からは、DCがHTLV-1感染に対する自然免疫、獲得免疫の誘導に不可欠であることが示されている^{45),46)}。HTLV-1が単球からDCへの分化を阻害するとする報告もあり⁴⁷⁾、近年DCのHAM/TSP病態における重要性が再認識されるとともに、免疫療法の細胞ソースとしても期待されている。

6. 制御性T細胞 (Regulatory T Cell: Treg)

HTLV-1感染細胞ならびに典型的なATL細胞がCD4陽性CD25陽性の活性化ヘルパーT細胞のフェノタイプを示すことは早くから明らかになっていた。このCD4陽性CD25陽性細胞のうち、転写因子FoxP3陽性の細胞群が制御性T細胞 (Regulatory T Cell: Treg) である。Tregが免疫寛容の機構に関与し、自己免疫疾患発症を抑制することから、HAM/TSP患者におけるTregについて検討された。米国のグループによる当初の報告では、HAM/TSP患者の末梢血においてCD4陽性CD25陽性FoxP3陽性細胞の頻度が減少しており、Tax遺伝子をヒトT細胞に導入することでFoxP3の発現低下と自己活性化T細胞に対する増殖抑制機能の低下が観察されたことから、TaxによるTregの機能低下がHAM/TSP発症に関与するとされた⁴⁸⁾。しかしながら、CD25分子は活性化T細胞に発現し、かつTaxにより発現誘導される⁴⁹⁾ことから、HTLV-1感染者における末梢血中CD4陽性CD25陽性FoxP3陽性細胞の頻度はCD4陽性CD25陽性細胞の頻度上昇により相対的に低下してしまうため、CD4陽性CD25陽性FoxP3陽性細胞をTregのマーカ-

として用いるには問題がある。実際、このことに留意してCD4陽性FoxP3陽性細胞をTregのマーカ-として解析した英国⁵⁰⁾および日本⁵¹⁾からの報告では、いずれもCD4陽性FoxP3陽性細胞の頻度は逆にHAM/TSP患者末梢血において高く、かつHTLV-1プロウイルス量と相関することが示されている。同時に、末梢血中のCTL活性がHTLV-1未感染のCD4陽性FoxP3陽性細胞の頻度と逆相関することも報告されており⁵⁰⁾、HTLV-1未感染TregによるCTLの機能制御がプロウイルス量増加とHAM/TSP発症に関連していることが考えられる。一方、多数のヒトT細胞株を検討した報告では、FoxP3 mRNAの発現はむしろHTLV-1感染細胞株において高く、FoxP3 mRNAと蛋白の発現量は必ずしも相関していない⁵²⁾。最近、HTLV-1のマイナス鎖にコードされるHTLV-1 bZIP factor (HBZ) がFoxp3遺伝子の転写を誘導することが報告されており⁵³⁾、Taxが実際にHTLV-1感染者の生体内においてFoxP3の発現調節に関与するか否かについては、さらなる検証が必要である。

V. HAM/TSPの病態形成機序

以上述べた臨床検査所見、免疫学的、ウイルス学的、細胞生物学的知見から、HAM/TSPの病因・病態形成について以下のような機序が想定されている (図1)。

1. 大部分のHTLV-1感染者では、ウイルス感染細胞は宿主の免疫システムにより適切に制御され、感染細胞数 (HTLV-1プロウイルス量) は低い水準で抑えられているため、長い年月にわたり宿主と共存して無症候のまま経過し、疾患を誘発しない。
2. しかし、一部の感染者においては、ウイルス因子・宿主側の免疫遺伝学的因子によって複雑に規定されたHTLV-1に対するきわめて高反応ではあるが、同時にきわめて効率の悪い (すなわち、ウイルス感染細胞を排除できない) 免疫応答が起こり、感染リンパ球数 (HTLV-1プロウイルス量) の増加、抗HTLV-1抗体価の上昇、制御性T細胞へのHTLV-1感染による過剰な免疫応答に対する抑制機構の破綻などが起こり、持続的な抗原刺激による宿主免疫系の疲弊が緩和に進行する。
3. 宿主の適切な免疫応答機構の障害により、ウイルスの排除、増殖の抑制につながらず、さらなる免疫担当細胞 (DCやHTLV-1感染リンパ

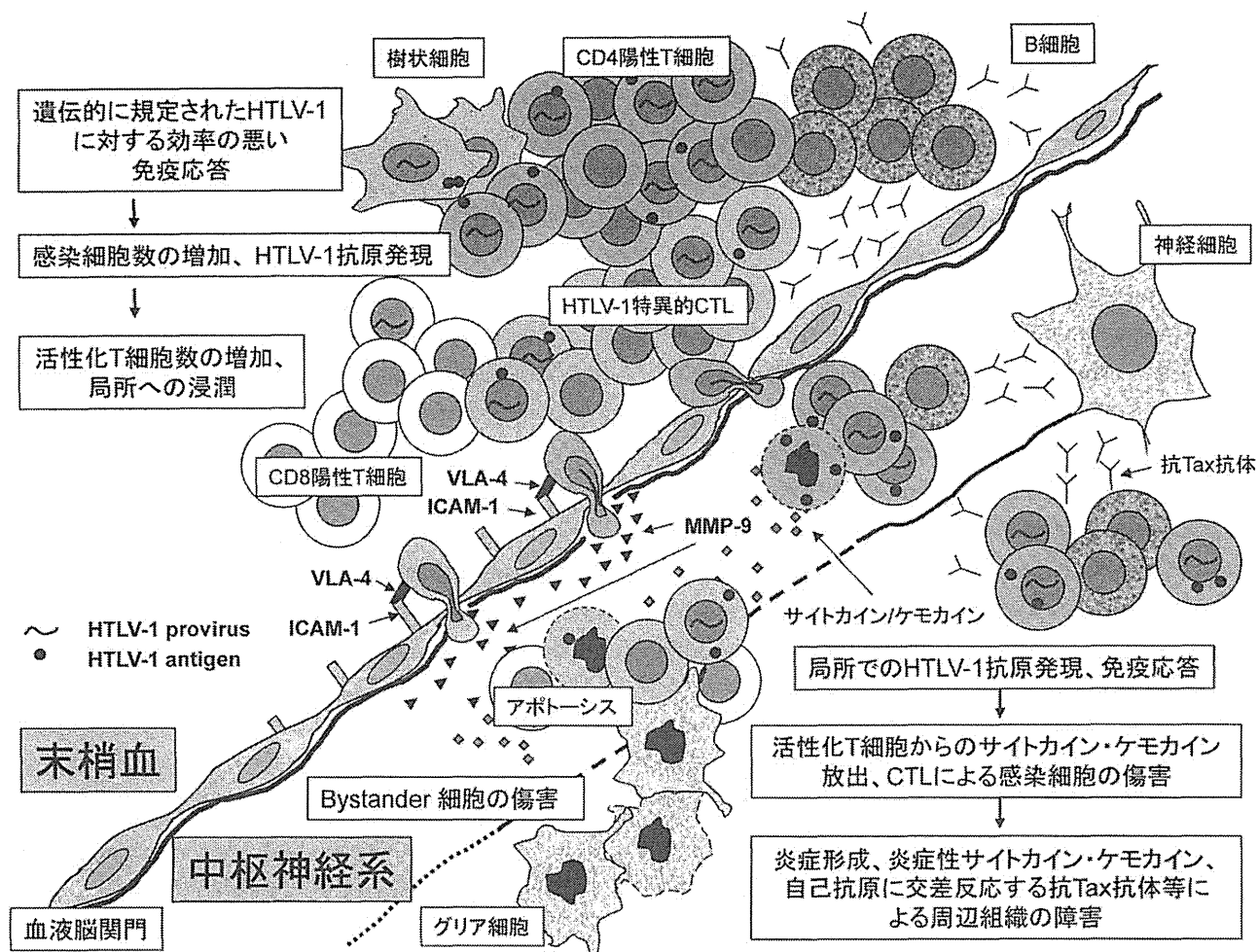


図1

球を含む)の過剰な活性化が起こり、サイトカイン、ケモカイン、細胞接着因子、プロテアーゼなど宿主細胞性因子の適切な制御機構が破綻し、標的臓器への浸潤と破壊が起こりやすい状態になる。

4. 感染細胞が血液脳関門などの生体内のバリアーを突破して標的臓器に到達した後に、局所でのHTLV-1ウイルス抗原の発現などにより、周辺の細胞を巻き込んだ形での非常に強い抗ウイルス免疫応答が起こり、最終的に炎症性サイトカイン等のエフェクター分子による浸潤細胞周囲の組織破壊が引き起こされる。

5. 組織の破壊により放出された多量の自己抗原が宿主の免疫系に暴露されることで、自己反応性の免疫担当細胞クローンの活性化や、自己抗体の産生などの連鎖反応が起こり、さらに病態が悪化する。

おわりに

HAM/TSPは生命予後としては比較的良好な疾患ではあるが、長期にわたる療養が強いられる上に合

併症も多く、患者の負担が非常に大きいため、一刻も早い治療法の開発が望まれる。幸い、ここ数年の解析技術の著しい進歩により、治療標的となりうる細胞や分子に対する理解が急速に深まりつつある。今後、発症予防・治療につながる成果が早期に得られることが期待される。

文献

- 1) Hisada M, Stuver SO, Okayama A, et al. Persistent paradox of natural history of human T lymphotropic virus type I: parallel analyses of Japanese and Jamaican carriers. J Infect Dis. 2004;190:1605-1609.
- 2) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al. HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. J Neurovirol. 1995;1:50-61.

- 3) Nomoto M, Utatsu Y, Soejima Y, Osame M. Neopterin in cerebrospinal fluid: a useful marker for diagnosis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Neurology*. 1991;41:457.
- 4) Saito M, Nakagawa M, Kaseda S, et al. Decreased human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) provirus load and alteration in T cell phenotype after interferon-alpha therapy for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis*. 2004;189:29-40.
- 5) Izumo S, Umehara F, Osame M. HTLV-I-associated myelopathy. *Neuropathology*. 2000;20 Suppl:S65-68.
- 6) Aye MM, Matsuoka E, Moritoyo T, et al. Histopathological analysis of four autopsy cases of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: inflammatory changes occur simultaneously in the entire central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2000;100:245-252.
- 7) Matsuoka E, Takenouchi N, Hashimoto K, et al. Perivascular T cells are infected with HTLV-I in the spinal cord lesions with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: double staining of immunohistochemistry and polymerase chain reaction in situ hybridization. *Acta Neuropathol*. 1998;96:340-346.
- 8) Moritoyo T, Reinhart TA, Moritoyo H, et al. Human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy and tax gene expression in CD4+ T lymphocytes. *Ann Neurol*. 1996;40:84-90.
- 9) Furukawa Y, Yamashita M, Usuku K, Izumo S, Nakagawa M, Osame M. Phylogenetic subgroups of human T cell lymphotropic virus (HTLV) type I in the tax gene and their association with different risks for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis*. 2000;182:1343-1349.
- 10) Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, et al. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol*. 1998;4:586-593.
- 11) Jeffery KJ, Usuku K, Hall SE, et al. HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) proviral load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:3848-3853.
- 12) Jeffery KJ, Siddiqui AA, Bunce M, et al. The influence of HLA class I alleles and heterozygosity on the outcome of human T cell lymphotropic virus type I infection. *J Immunol*. 2000;165:7278-7284.
- 13) Kodama D, Saito M, Matsumoto W, et al. Longer dinucleotide repeat polymorphism in matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) gene promoter which correlates with higher HTLV-I Tax mediated transcriptional activity influences the risk of HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *J Neuroimmunol*. 2004;156:188-194.
- 14) Nobuhara Y, Usuku K, Saito M, et al. Genetic variability in the extracellular matrix protein as a determinant of risk for developing HTLV-I-associated neurological disease. *Immunogenetics*. 2006;57:944-952.
- 15) Vine AM, Witkover AD, Lloyd AL, et al. Polygenic control of human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) provirus load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis*. 2002;186:932-939.
- 16) Sabouri AH, Saito M, Lloyd AL, et al. Polymorphism in the interleukin-10 promoter affects both provirus load and the risk of human T lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis*. 2004;190:1279-1285.
- 17) Saito M, Eiraku N, Usuku K, et al. Apal polymorphism of vitamin D receptor gene is associated with susceptibility to HTLV-

- I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis in HTLV-1 infected individuals. *J Neurol Sci.* 2005;232:29-35.
- 18) Gillet NA, Malani N, Melamed A, et al. The host genomic environment of the provirus determines the abundance of HTLV-1-infected T-cell clones. *Blood.* 2011;117:3113-3122.
- 19) Yu F, Itoyama Y, Fujihara K, Goto I. Natural killer (NK) cells in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis-decrease in NK cell subset populations and activity in HTLV-I seropositive individuals. *J Neuroimmunol.* 1991;33:121-128.
- 20) Fujihara K, Itoyama Y, Yu F, Kubo C, Goto I. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC) in HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *J Neurol Sci.* 1996;142:65-69.
- 21) Saito M, Braud VM, Goon P, et al. Low frequency of CD94/NKG2A+ T lymphocytes in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, but not in asymptomatic carriers. *Blood.* 2003;102:577-584.
- 22) Azakami K, Sato T, Araya N, et al. Severe loss of invariant NKT cells exhibiting anti-HTLV-1 activity in patients with HTLV-1-associated disorders. *Blood.* 2009.
- 23) Ndhlovu LC, Snyder-Cappione JE, Carvalho KI, et al. Lower numbers of circulating natural killer T (NK T) cells in individuals with human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) associated neurological disease. *Clin Exp Immunol.* 2009.
- 24) Matsuzaki T, Saito M, Usuku K, et al. A prospective uncontrolled trial of fermented milk drink containing viable *Lactobacillus casei* strain Shirota in the treatment of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurol Sci.* 2005;237:75-81.
- 25) Kira J, Nakamura M, Sawada T, et al. Antibody titers to HTLV-I-p40tax protein and gag-env hybrid protein in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: correlation with increased HTLV-I proviral DNA load. *J Neurol Sci.* 1992;107:98-104.
- 26) Ishihara S, Okayama A, Stuver S, et al. Association of HTLV-I antibody profile of asymptomatic carriers with proviral DNA levels of peripheral blood mononuclear cells. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1994;7:199-203.
- 27) Lal RB, Giam CZ, Coligan JE, Rudolph DL. Differential immune responsiveness to the immunodominant epitopes of regulatory proteins (tax and rex) in human T cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *J Infect Dis.* 1994;169:496-503.
- 28) Levin MC, Lee SM, Kalume F, et al. Autoimmunity due to molecular mimicry as a cause of neurological disease. *Nat Med.* 2002;8:509-513.
- 29) Yukitake M, Sueoka E, Sueoka-Aragane N, et al. Significantly increased antibody response to heterogeneous nuclear ribonucleoproteins in cerebrospinal fluid of multiple sclerosis patients but not in patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol.* 2008;14:130-135.
- 30) Goon PK, Hanon E, Igakura T, et al. High frequencies of Th1-type CD4(+) T cells specific to HTLV-1 Env and Tax proteins in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Blood.* 2002;99:3335-3341.
- 31) Goon PK, Igakura T, Hanon E, et al. High circulating frequencies of tumor necrosis factor alpha- and interleukin-2-secreting human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-specific CD4+ T cells in patients with HTLV-1-associated neurological disease. *J Virol.* 2003;77:9716-9722.

- 32) Nose H, Kubota R, Seth NP, et al. Ex vivo analysis of human T lymphotropic virus type 1-specific CD4+ cells by use of a major histocompatibility complex class II tetramer composed of a neurological disease-susceptibility allele and its immunodominant peptide. *J Infect Dis.* 2007;196:1761-1772.
- 33) Goon PK, Igakura T, Hanon E, et al. Human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-specific CD4+ T cells: immunodominance hierarchy and preferential infection with HTLV-I. *J Immunol.* 2004;172:1735-1743.
- 34) Sabouri AH, Saito M, Usuku K, et al. Differences in viral and host genetic risk factors for development of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis between Iranian and Japanese HTLV-1-infected individuals. *J Gen Virol.* 2005;86:773-781.
- 35) Kitze B, Usuku K, Yamano Y, et al. Human CD4+ T lymphocytes recognize a highly conserved epitope of human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) env gp21 restricted by HLA DRB1*0101. *Clin Exp Immunol.* 1998;111:278-285.
- 36) Kannagi M, Harada S, Maruyama I, et al. Predominant recognition of human T cell leukemia virus type I (HTLV-I) pX gene products by human CD8+ cytotoxic T cells directed against HTLV-I-infected cells. *Int Immunol.* 1991;3:761-767.
- 37) Bangham CR. CTL quality and the control of human retroviral infections. *Eur J Immunol.* 2009;39:1700-1712.
- 38) Sabouri AH, Usuku K, Hayashi D, et al. Impaired function of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-specific CD8+ T cells in HTLV-1-associated neurologic disease. *Blood.* 2008;112:2411-2420.
- 39) Macatonia SE, Cruickshank JK, Rudge P, Knight SC. Dendritic cells from patients with tropical spastic paraparesis are infected with HTLV-1 and stimulate autologous lymphocyte proliferation. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 1992;8:1699-1706.
- 40) Ali A, Patterson S, Cruickshank K, Rudge P, Dalgleish AG, Knight SC. Dendritic cells infected in vitro with human T cell leukaemia/lymphoma virus type-1 (HTLV-1); enhanced lymphocytic proliferation and tropical spastic paraparesis. *Clin Exp Immunol.* 1993;94:32-37.
- 41) Makino M, Azuma M, Wakamatsu SI, et al. Marked suppression of T cells by a benzothioephene derivative in patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999;6:316-322.
- 42) Jones KS, Petrow-Sadowski C, Huang YK, Bertolette DC, Ruscetti FW. Cell-free HTLV-1 infects dendritic cells leading to transmission and transformation of CD4(+) T cells. *Nat Med.* 2008;14:429-436.
- 43) Manuel SL, Schell TD, Acheampong E, Rahman S, Khan ZK, Jain P. 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. *J Leukoc Biol.* 2009;86:1205-1216.
- 44) Jain P, Manuel SL, Khan ZK, Ahuja J, Quann K, Wigdahl B. DC-SIGN mediates cell-free infection and transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 by dendritic cells. *J Virol.* 2009;83:10908-10921.
- 45) Rahman S, Manuel SL, Khan ZK, 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. *J Immunol.* 2010;184:5553-5561.
- 46) Rahman S, Khan ZK, Wigdahl B, Jennings SR, Tangy F, Jain P. Murine FLT3 ligand-derived dendritic cell-mediated early immune responses are critical to

- controlling cell-free human T cell leukemia virus type 1 infection. *J Immunol.* 2011;186:390-402.
- 47) Nascimento CR, Lima MA, de Andrada Serpa MJ, Espindola O, Leite AC, Echevarria-Lima J. Monocytes from HTLV-1-infected patients are unable to fully mature into dendritic cells. *Blood.* 2011;117:489-499.
- 48) Yamano Y, Takenouchi N, Li HC, et al. Virus-induced dysfunction of CD4+CD25+ T cells in patients with HTLV-I-associated neuroimmunological disease. *J Clin Invest.* 2005;115:1361-1368.
- 49) Inoue J, Seiki M, Taniguchi T, Tsuru S, Yoshida M. Induction of interleukin 2 receptor gene expression by p40x encoded by human T-cell leukemia virus type 1. *EMBO J.* 1986;5:2883-2888.
- 50) Toulza F, Heaps A, Tanaka Y, Taylor GP, Bangham CR. High frequency of CD4+FoxP3+ cells in HTLV-1 infection: inverse correlation with HTLV-1-specific CTL response. *Blood.* 2008;111:5047-5053.
- 51) Hayashi D, Kubota R, Takenouchi N, et al. Reduced Foxp3 expression with increased cytomegalovirus-specific CTL in HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuroimmunol.* 2008;200:115-124.
- 52) Yamamoto M, Tsuji-Takayama K, Suzuki M, et al. Comprehensive analysis of FOXP3 mRNA expression in leukemia and transformed cell lines. *Leuk Res.* 2008;32:651-658.
- 53) Satou Y, Yasunaga J, Zhao T, et al. HTLV-1 bZIP factor induces T-cell lymphoma and systemic inflammation in vivo. *PLoS Pathog.* 2011;7:e1001274.

特集 HAM (HTLV-1 associated myelopathy)

HAM専門外来の取り組み*

● **山野嘉久** / 佐藤知雄** / 新谷奈津美** / 安藤 仁** / 八木下尚子****

Key Words : HTLV-1, HAM, adult T-cell leukemia, specialty outpatient, tropical spastic paraparesis, counseling

はじめに

HTLV-1 (human T-cell leukemia virus type 1) は、成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia : ATL) や神経難病であるHTLV-1関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy : HAM) などを引き起こすヒトレトロウイルスである。このウイルスは縄文時代以前からわが国に存在し、主に母乳を介した母子感染により現代まで引き継がれてきたといわれている。約20年前に実施された全国疫学調査では、本邦での感染者数は約120万人で、約半数の感染者が九州地方に偏在していることが明らかとなったが、母乳栄養方法の変化などにより感染者は自然減少するであろうとの予測がなされ、無用な差別や費用対効果などの理由から感染予防に関する全国的な対策は講じられず、感染予防対策は各自治体の判断に委ねられることになった。しかしながらその後、HTLV-1に対する国民や医療関係者の関心は低くなり、逆に「風土病」という偏見が生まれ、感染者や患者はかえって不当な差別を受けるようになっていった。約20年ぶりに実施された最近の全国疫学調査で、本邦における感染者数は約108万人と

いまだに多くの感染者が存在することが明らかとなり、さらに感染予防対策を実施していた九州地方では感染者数が減少したが、関東などの大都市圏ではむしろ増加していることが判明した。HTLV-1の全国への感染拡散を予防するためにはこれまでの感染予防対策では不十分であり、全国レベルでの感染予防対策の実施が急務であることが示されたのである。これらの経緯を踏まえ、2010年(平成22年)9月、政府に「HTLV-1特命チーム」が発足、全国一律で公費による妊婦HTLV-1抗体検査や、HAM, ATLなどの関連疾患に対する総合的な対策「HTLV-1総合対策」の実施が決まった。筆者は2007年(平成19年)に関東地区で初のHAM専門外来を開設したが、予想以上にHAM患者が多いことに驚かされ、また、HAM患者を取り巻く医療・社会環境の地域的な差異に気づかされた。本稿では、筆者の鹿児島および関東地区でのHAM診療・研究、患者支援活動の経験から、HTLV-1キャリアやHAM患者の診療の現状や問題点などについて概説する。

関東でHAM専門外来を開設して
—HAMの診療の現状—

HAMは1986年に納らにより一つの疾患単位として提唱され¹⁾、2009年度からは国の難治性疾患克服研究事業の対象疾患(いわゆる難病)に認定

* Outpatient clinic specialized for HAM/TSP.

** Yoshihisa YAMANO, M.D., Ph.D., Tomoo SATO, M.D., Ph.D., Natsumi ARAYA, Ph.D., Hitoshi ANDO, M.D. & Naoko YAGISHITA, Ph.D.: 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター病因・病態解析部門(〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1); Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa 216-8511, Japan.

されている。初期症状は、歩行の違和感、足のしびれ、足がもつれる、走ると転びやすいなどであるが、多くは進行し、歩行困難、頻尿、尿閉、高度の便秘などが出現し、徐々に日常生活が困難になる。重症例では下肢の完全麻痺や体幹の筋力低下による座位保持困難により、寝たきりになる場合もある²⁾。最近の疫学調査では全国のHAM患者数は約3,000例と推定され、元来HTLV-1キャリア同様、九州地方で多かったHAM患者が、関東などの大都市圏で増加していると報告されている。

筆者は長年、鹿児島大学でHAMの診療・研究に携わりながら、HAM患者会(アトムの会)の顧問として患者のサポートに努めていた。2006年(平成18年)に関東に赴任し、HAM患者会の関東支部会に参加した際、会員より「HAM専門外来を実施して欲しい」という声が多数上がった。会員らによると関東にはHAMの専門医がいないために、診断や治療に不安を感じていること、なかには九州の病院まで診察に行く方もいるという現状があったのである。

そのような声に後押しされ、われわれは2007年(平成19年)4月から関東でHAM専門外来を開設し(<http://nanchiken.jp/ham/>)、これまでに95例のHAM患者が受診し、現在79例の患者を継続的に診療しているが、その診療を通してさまざまな問題点が浮かび上がってきた。たとえば、発病してから診断されるまでに平均で約5年と時間がかかっている、HAMの経過にバリエーションのあることが必ずしも認識されていない、疾患活動性を評価するための検査が実施されていない、治療を受けていない患者が多い、などである。このような問題の背景には疾患の認知度が低い、HAMの臨床経過に関する情報不足、疾患活動性の評価法や治療方針の決定に関する指針やマニュアルが確立していないことなどがあげられる。HAMのように希少な疾患は日常的に遭遇することは少なく、神経内科医でもHAMの診療に慣れていないことが多いのが現状であろう。

HAM専門外来で提供する特殊な検査

HAMは前述した進行性の両下肢痙性不全麻痺

の症状に加え、血清および髄液中の抗HTLV-1抗体が陽性であり、その他のミエロパチーをきたす脊髄圧迫病変、脊髄腫瘍、多発性硬化症、視神経脊髄炎などの鑑別をした上で確定診断される。

HAMにおける脊髄炎症の程度は患者の疾患活動性や予後ときわめて強い相関があり、その把握は治療方針決定や治療効果の判定において重要である。脊髄での炎症の程度を評価するためには髄液検査が必須であるが、一般的な髄液検査で把握できる細胞数やIgG濃度などでは、HAMの炎症を把握するには感度が低いという問題点があり、これらの値が正常でも症状が進行する患者が存在するので注意が必要である。現時点では髄液中のネオプテリン濃度とinterferon gamma-induced protein 10(IP-10)濃度が、これらと比較して感度が高く、重症度との相関性もかなり高く(論文準備中)、HAMの疾患活動性の把握に有用と考える。しかし、これらマーカーの測定は保険承認されていないという難点がある。

また、HAMは感染細胞数(ウイルス量)が多いと発症リスクや発病後の予後とある程度相関することが報告されており^{3,4)}、ウイルス量の測定は患者におけるHTLV-1制御の程度を把握するうえで有用である。ウイルス量の測定はエイズや肝炎ウイルスが血清中の濃度を測定するのと異なり、HTLV-1はウイルスが血清中に存在しないため、PBMC中に感染している割合をreal-time PCR法により測定する系が各研究室レベルで確立されている⁵⁾。現状ではHTLV-1ウイルス量の定量的測定を実施している施設は全国でも数少なく(HTLV-1情報サービス参照：http://www.htlv1-joho.org/medical/medical_exam.html)、外注検査で測定することはできない。

われわれのHAM専門外来では、大学の倫理委員会で承認された同意書に基づき、十分な説明と同意のもと、HAM患者の血液・髄液を採取し、大学の研究室で髄液ネオプテリン、髄液IP-10や血中ウイルス量、血清中可溶性IL-2受容体濃度を測定、その結果を患者にフィードバックし、治療方針決定や治療効果判定などに役立てている。採取した検体は個人情報管理者により番号化されたのち研究に利用されるため患者のプライバ

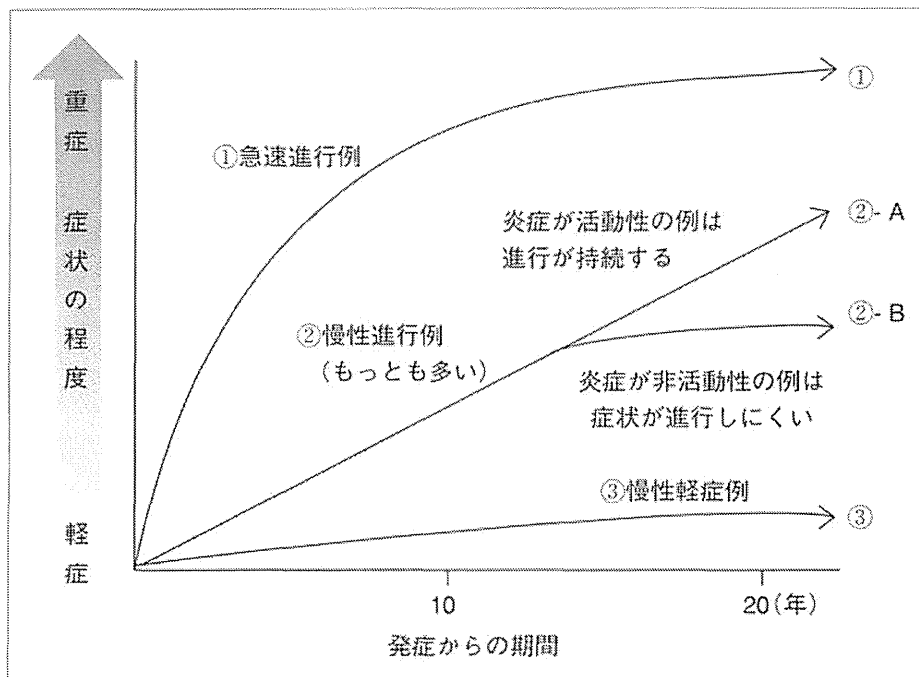


図1 HAMの臨床経過の特徴

シーは嚴重に保護されている。また、後述する国の難病資源バンクにも一部提供し保存される。このようにHAM専門外来と研究室が連携をとることにより、臨床上有用性の高いバイオマーカー開発や治療薬開発にとって詳細な臨床データを共有することは大きな利点であり、また、患者にとっても一般外来で実施困難な検査結果のフィードバックを受けることで、診療への意欲が向上し、より病状に即した治療を受けられるという利点がある。

経過と疾患活動性を把握して 治療方針決定を

HAMの臨床経過の特徴を図1に示す。HAMは年単位で緩徐に慢性に進行する場合が多いが(慢性進行例)、なかには脊髄での炎症が強く、症状が急速に進行し数カ月で歩行不能となる例もみられる(急速進行例)。一方で、運動障害が軽度のまま数十年以上の長期にわたり症状がそれほど進行しない例も認められる(慢性軽症例)。経過は疾患活動性(脊髄での炎症)の程度を反映している場合が多いので、治療方針を決定する上でこれらの特徴を考慮する必要がある、そのためには脊髄での炎症マーカー(髄液の細胞数、ネオプテリン、IP-10など)の測定は、HAMの治

療方針決定や治療効果の判定においてきわめて重要な検査である。

このようにHAMは、病気の進行の早さや炎症の強さを把握し、それに応じて治療内容を決定することが重要であるが、HAMがこのように個人差が大きいことは意外と知られておらず、大変残念なことに慢性軽症例で炎症所見も認めないのに大量のステロイド療法が選択されている症例や、急速進行例で炎症所見が強いにもかかわらず治療が施されておらず、車椅子が必要な状態になってから専門外来を受診する症例などが散見されるのが現状であり、正確な情報を全国的に普及させる必要性が高い。これからHAMの診療を一般化し、全国的な診療レベル向上を実現するには、「疾患活動性の評価方法の確立とその重症度に応じた治療指針の作成」に関する研究の実施が急務であると考えられる。現在、HAMに関する厚生労働省研究班でその対策や開発に取り組んでいる。

HAMの治療の現状とこれから

HAMの理想的な治療は炎症を沈静化させるとともに、原因となっているHTLV-1感染細胞を根絶することであろうが、その目的を達成できる治療法はまだ研究開発中である。現状ではでき

るだけ発症早期に脊髄炎症を抑え、少しでも病気の進行を抑制するための治療が中心であり、病型に応じプレドニゾロン(PSL)やインターフェロン α (IFN- α)などが用いられる。PSLはもっとも使用された実績があり、多くの後ろ向き研究があるが、規模の大きなものでは131名の患者で81.7%に有効、69.5%に著効し、同じ報告でIFN- α は32名の患者で62.5%に有効、21.9%に著効を示している⁶⁾。しかしながら、よくデザインされた前向き臨床試験の報告がないために、PSLの有用性に関する情報は不足している。たとえば、投与時期や投与量に関する信頼できるデータがない。IFN- α に関しては、二重盲検法による多施設共同臨床試験が実施され、計48名の患者を対象として28日間毎日注射療法を行った場合に容量依存的に効果を有することが報告された⁷⁾。しかしながら、長期治療の有効性や忍容性に関しては研究が不十分である。また、IFN- α の投与時期に関する一定の見解はない。

このようにHAMの治療に関するエビデンスは不足している状況ではあるが、われわれはHAMの治療に際して、経過や炎症の程度に応じて計画を立てるように努めている。症状の進行が早く髄液の細胞数やネオプテリン値がきわめて高い「急速進行例」では、メチルプレドニゾロンパルス療法後にPSL内服療法を実施する。その後、症状の進行が食い止められたらPSLは速やかに減量を図り、経過や髄液所見、年齢などを参考に維持量を決定する。維持療法としてIFN- α の併用を試みる場合がある。症状が年単位で進行する「慢性進行例」は、炎症の有無により「活動性」と「非活動性」に分けることができる。「活動性」の症例には炎症の程度によるが、少量のPSL内服継続(5~10mg隔日投与)あるいはIFN- α 治療が有効であることが多い。ある程度の障害を有していても髄液で炎症所見に乏しい「非活動性」の症例はそれほど進行しない場合が多く、これらの治療は積極的には実施していない。「慢性軽症例」は炎症も非活動性であり、これらの治療は積極的には実施していない。もちろん、リハビリや排尿排便障害・疼痛などの合併症状に対する治療はいずれの症例も必要である。

HAMの治療の最終目標は長期予後の改善であ

る。PSLもIFN- α も長期間の治療成績に関するエビデンスはないが、われわれの後ろ向き調査ではPSL長期内服継続例が非内服群よりも髄液のネオプテリン値が低く、重症度も低いという結果を得ている(データ蓄積中)。

しかし、PSL長期内服は副作用の問題があり、また、IFN- α 注射療法も効果発現に週3日以上注射を必要とすることや費用、副作用の問題のため長期間の継続は困難で、これらの治療薬の長期使用患者は限定されるのが現状であり、より効果や長期忍容性に優れた新規治療薬開発の要望が強い。しかしながら、HAMが希少疾患であるために、新規治療薬開発に対し製薬メーカーの参入が困難であるなどの問題もあり、他疾患で承認されている薬剤などからHAMに有効な薬剤をスクリーニングし、有効性が期待できる薬剤に関してはHAMを対象とした医師主導の臨床試験を実施していく必要性も高い。最終的に新規治療薬の開発や承認には、薬事承認申請に必要なデータの収集が可能なプロトコールに則って治験を実施し、そのデータを客観的に解析しエビデンスを蓄積していく体制の整備が必要である。HAMが他の難病と決定的に異なる点は、欧米の先進国で患者数が少ないために、これら先進国での治療エビデンスが存在しないことである。先進国でHAM患者が多いのは日本のみであるため、その体制づくりに課せられたわが国の責務は大きい。

HAMの研究基盤整備

—難病研究資源バンクとの連携も—

HAMは患者数が少ない稀な神経難病であり、患者がさまざまな医療機関に点在しているため情報が効率的に集約されず、病態・治療研究が進展しない大きな原因となっている。これまでHAM患者の多かった九州地区などでは、大学病院などを拠点としてHAMの診療・研究を行う体制が確立されており、HAMの病態・治療研究の進展に大きな役割を果たしてきたが、HAMのそれぞれの病型に応じた治療のエビデンスを蓄積するためには症例数がまだ十分でないと思われる。さらに近年、HTLV-1の感染者やHAM患者は関東や近畿などの大都市圏で増加傾向にあり、

HAMの研究を推進するためには、患者の臨床情報や生体試料(血液、細胞、DNA、髄液など)を効率的に集約し、臨床試験も実施できる全国的な取り組みの必要性が高くなってきている。

われわれが関東でHAM専門外来を開設して以来、専門外来のみで95例のHAM患者の臨床情報や生体試料を収集したが、これまで関東一円に散在し、把握できていなかった患者の情報および生体試料を、しかも経時的に把握できるということは希少疾患の研究においては大きな成果であり、このような点においてもHAM専門外来開設の意義は大きいと考える。

われわれは、2009年(平成21年)度に厚生労働省の難治性疾患克服研究事業による、難病患者の生体試料をバンク化する研究事業の一環として、これまでHAMの診療・研究拠点が整備されていなかった地域(関東、近畿、沖縄)や、これまでの主なHAM研究拠点地域(鹿児島、長崎)などの全国各地において、HAMの専門研究者による生体試料収集を支援するネットワークを構築し、病態研究に必要な不可欠である患者の臨床情報の蓄積、生体試料の効率的な収集・バンク化を可能とする体制を構築した。その結果、HAM患者233例の臨床情報・生体試料を収集した。本研究事業は単年で終了となったが、2010年(平成22年)度からはわれわれが収集した生体試料の一部を国の難病研究資源バンク(<http://raredis.nibio.go.jp/>)に提供し、現在も継続的に提供している。難病研究資源バンクは国内外の研究機関や企業に対して公平に生体試料を提供できるシステムを構築しており、共同研究を加速させ難病研究を推進することが目的である。患者が「研究を推進して欲しい」という強い願いをもって提供して下さった貴重な検体であるので、ぜひ多くの研究者に利用していただき、HAMの病態解明や治療研究に繋げていただきたい。

難病相談・支援センターとの連携

HAMと診断された患者は難病と診断され、大きなショックを受けると同時に、根治できる治療がないため将来への不安をかかえる。また、HAMはHTLV-1感染が原因であるため、本人のみならずその家族も感染や発病への不安を抱く。

HAMが希少疾患であるゆえに、社会に病気が認知されていないため周囲の理解が得られない、あるいはいわれなき差別を受ける例も少なくない。

各都道府県には難病相談・支援センターが設置されており、さまざまな難病を抱える方からの相談を受けたり、専門医療機関や必要な社会福祉資源を活用できるよう支援する窓口が設けられている。しかしながら、これまでHAMは患者数が少なく、患者が偏在していたため、すべての自治体で手厚い対応ができていたとはいえない状況であったが、2010年(平成22年)の「HTLV-1総合対策」実施が始まったことにより、全国の自治体で対応可能となるよう、相談員など関係職員の育成が急ピッチで行われている。HAMのような希少な難病患者にとって悩みや不安を語れる場所は、必要かつ非常に重要である。また、必要に応じ専門医への紹介や、経済的・社会的な補助が受けられるようなアドバイスや患者会の紹介など、われわれ専門医とも連携をとりながら、患者をトータルで支援できる体制を構築していく必要がある。

また、HAMに対する知識不足により過大な心配や無用な差別を受けることがないように、一般市民にHTLV-1やHAM、ATLのことを知っていただく啓蒙活動も、相談・支援センターも含めた行政の大きな役割であると考えられる。これまでわれわれは行政機関や患者会と協力してシンポジウムやイベントを開催し、大きな成果をあげている。現時点でのHTLV-1総合対策の柱は感染予防であることも踏まえ、より広く幅広い年齢層に正しい知識をもってもらえることは、HTLV-1感染症撲滅のための大きな力となる。2010年(平成22年)度に、HTLV-1に関連する厚生労働省研究班が合同で正しい知識の普及を目的としてウェブサイトとパンフレットを作成し公開しており(HTLV-1情報サービス：<http://www.htlv1joho.org/>)、パンフレットはダウンロードできるので、日常の診療や相談に役立てていただきたい。

患者会によるピアカウンセリング効果

HAMの患者会はHAMの難病指定や医療費助成や福祉支援を目的に、2003年にアトム会とし