

て発足した(菅付加代子代表, 鹿児島市)。その後, 九州, 関東, 関西など全国数か所に支部が設立され, 各地で活動が行われている。患者会には患者同士が集い, お互いの悩みや不安を語り合う場を提供するという重要な役割を担っている。同じ境遇の患者や家族同士が悩みを共有したり経験談を聞くことは, 優れたカウンセラーとのカウンセリング同等の効果をもたらすといわれており, これをピアカウンセリング効果という。これまで家にこもりがちであった患者が, 患者会の活動に参加し交流することが楽しみになったり, 共通の目標をもち活動すること生きがいや達成感を感じたりする方もおられ, 非常に良い成果をあげていると実感している。

また, われわれの専門外来でも病院の待合室などで患者同士が話をする光景をよく目にし, なかには「一般病院では他のHAM患者と会う機会はほとんどないので孤独を感じるが, ここに来ると安心する」という声も聞かれ, また, 違う側面でも専門外来の意義があると考えている。

最後に

HAM専門外来は患者に最良の医療を提供し, かつ病態解明・治療薬開発の促進に寄与する目的で始まったが, 同時にその実施により, 診療の現状や問題点も浮かび上がり, 新たな課題が提起された。われわれが目指す最終目標は, 全国のHAM患者がどこでも最良の医療が受けられ, 一刻も早く治療薬を開発することであり, そのためには診療ガイドラインの整備や, 診療にあたる神経内科医や医療スタッフの教育は急務であり, 全国のHAM診療拠点病院の整備や一般病院との病診連携体制の構築, 検体バンクの効率的な稼働などが急がれる。関東におけるHAM専門外来と患者会, 各行政機関との連携をモデル

ケースとし, 全国のHAM患者が少ない地域でのHAM診療体制整備へと展開していけるよう, さらに邁進したいと思っている。

文 献

- 1) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986; 1 : 1031-2.
- 2) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al. HTLV-1-associated myelopathy : analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1995 ; 1 : 50-61.
- 3) Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, et al. Analysis of HTLV-1 proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-1 carriers : High proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 1998 ; 4 : 586-93.
- 4) Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, et al. HTLV-1 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* 2001 ; 7 : 228-34.
- 5) Kamihira S, Yamano Y, Iwanaga M, 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 multicenter study. *Cancer Sci* 2010 ; 101 : 2361-7.
- 6) Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, et al. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 1996 ; 2 : 345-55.
- 7) Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-1-associated myelopathy : A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology* 1996 ; 46 : 1016-21.

* * *

特集(1) : HTLV-1 感染の検査と臨床

5. HTLV-1 関連脊髄症(HAM)の病態と治療

安藤 仁*¹ 八木下 尚子*² 新谷 奈津美*³
佐藤 知雄*⁴ 山野 嘉久*⁵

[Key Words] HAM, HTLV-1, pathogenesis, treatment

はじめに

HTLV-1-associated myelopathy(HAM)は、成人 T 細胞性白血病(ATL)の原因ウイルスである human T lymphotropic virus type 1(HTLV-1)の感染者(キャリア)の一部に発症する慢性進行性の痙性脊髄麻痺を特徴とする神経難病である^{1)~3)}。1986年に納らにより一つの疾患単位として提唱され、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。HAMの発見からこの25年の間に、臨床像の確立、発症病態の解析、様々な治療の試みなどが進められた。これまでに蓄積された知見を踏まえて、疫学、診断、臨床像、病態、そして治療などについて概説する。

I. HAMの疫学

日本では、HTLV-1キャリアの生涯において約0.3%の確率で発症すると推定されている⁴⁾。1998年の全国疫学調査では1,422名のHAM患者の存在が確認され、患者の分布は西日本を中心に全国に広がっており、特に九州・四国・沖縄に多く認められた。最近の全国疫学調査では、

全国の患者数は約3,000名と推定され、関東などの大都市圏で患者数が増加していることが判明している。

HTLV-1の感染経路として、主として母乳を介する母子感染と、輸血、性交渉による水平感染が知られているが、HAMはそのいずれでも発症することが知られている。輸血後数週間で発症した例もあり、感染成立後長期のキャリア状態を経て発症するATLとは異なっている。輸血後発症するHAMの存在の指摘により、1986年11月より献血時の抗HTLV-1抗体スクリーニングが開始され、以後、輸血後発症はなくなった。発症は中年以降の成人が多いが(平均発症年齢は40代)、10代、あるいはそれ以前の発症と考えられる例も存在する。男女比は1:2ないし2:3と女性に多く、男性に多いATLと対照的である⁵⁾。

II. HAMの診断

対称性の錐体路障害を示唆する痙性対麻痺などの所見を認める場合は、HAMの可能性を考慮して血清中の抗HTLV-1抗体の有無について確認する。抗体検査は、まずPA法あるいはCLEIA

*1~5 Hitoshi ANDO, MD, Naoko YAGISHITA, MD, Natsumi ARAYA, MD, Tomoo SATO, MD & Yoshihisa YAMANO, MD
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
(〒216-8512 神奈川県川崎市宮前区若生 2-16-1)

法でスクリーニングし、陽性である場合はウエスタンブロット法で確認し感染を確定する。感染が確認された場合は髄液検査を施行し、髄液中の抗 HTLV-1 抗体の有無を PA 法あるいは CLEIA 法で確認する。髄液中の抗 HTLV-1 抗体が陽性である場合は、その他のミエロパチーを来たす脊髄圧迫病変、脊髄腫瘍、多発性硬化症などの疾患を鑑別した上で、HAM と確定診断する。

III. HAM の臨床症状・徴候

臨床症状の中核は、緩徐進行性の両下肢痙性不全麻痺で、両下肢の筋力低下と痙性による歩行障害を示す。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、片手杖、両手杖、さらに車椅子が必要となり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。

感覚の異常は、下半身の触覚や温痛覚の低下がみられることがある。持続するしびれ感や痛みなどを伴う場合もあり、特に痛みを伴う場合は ADL (activities of daily living) 低下の主要な原因となる。

自律神経症状は高率にみられ、特に排尿困難、頻尿、便秘などの膀胱直腸障害は病初期よりみられる。また進行例では起立性低血圧や下半身の発汗障害なども認められ、発汗低下による鬱熱のため、夏場に微熱、倦怠感が続き、適切な室温管理が必要となることもある。そのほか男性ではインポテンツがしばしばみられる。

神経内科学的診察では、両下肢の深部腱反射の亢進、腹壁反射の消失が認められる。またバビンスキー徴候などの病的反射が下肢でみられる。通常、両上肢は自覚症状を欠いているが、深部腱反射は亢進していることが多い。感覚障害についてはレベルのはっきりしない下半身の表在覚低下がみられる例が多く、しびれ感や痛みなどを認める場合がある。また振動覚低下を認めることが多い。

IV. HAM の経過

図1に示すように HAM 患者の約 8 割は年単位で緩徐に慢性に進行するが(慢性進行例)、時に急速に進行し、数ヵ月で歩行不能になる例もみられ(急速進行例)、特に高齢での発症者で進行度が早い傾向がある。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の進行があまり認められない例もある(慢性軽症例)。

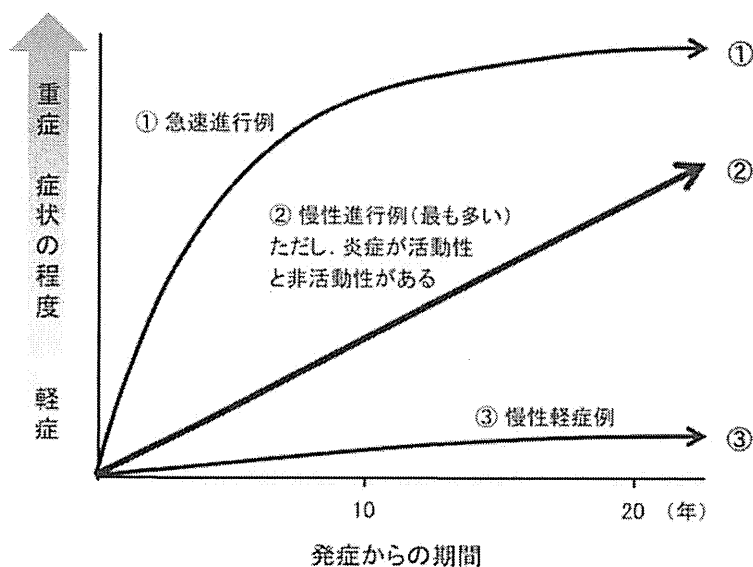


図1 HAM の臨床経過の特徴

このように、HAMの経過には個人差が大きいという特徴があり、その経過は疾患活動性(特に脊髄炎症)の程度と相関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。

V. HAMの病態

A. 病理

HAMの病態を理解する上で、病理所見を理解することは重要である。HAMの剖検例では、肉眼的に頸髄下部から腰髄上部までびまん性の萎縮がみられる⁶⁾。脊髄の横断面では両側索の萎縮と変性が肉眼的に観察されるが、大脳・小脳・脳幹には肉眼的に明らかな病変を指摘できる例はほとんど無い⁶⁾。

HAMの病理組織所見では、慢性炎症過程が脊髄、特に胸髄中・下部に強調されて起こっている。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、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。

さらに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ており、HTLV-1の感染は浸潤したT細胞にのみ確認され、周辺の神経細胞やグリア細胞には確認されていない⁷⁾。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。

B. ウイルス免疫学的な特徴

HAM患者では、末梢血単核球(PBMC)中のプロウイルス量、すなわち感染細胞数が健常キャリアに比較して有意に多いことが判明している^{8)~10)}。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^{11)~14)}。さらに、髄液中や脊髄病変局所で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¹⁵⁾¹⁶⁾。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。

VI. HAMの病態を把握する検査

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⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾、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法で測定する系が各研究室レベルで確立されている。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情報センターウェブサイト参照：http://www.htlv1joho.org/medical/medical_exam.html)、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が低く、感染細胞数の増加は主に感染細胞の増殖による部分が大きいと考えられている。

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極めて強い相関があり、その把握は最も重要である。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り、HAMの治療方針決定や治療効果の判定において重要である。ただし、一般的な髄液検査で把握できる細胞数、IgG indexなどでは、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。現時点では、保険承認されていないが髄液中のネオプテリンが外注検査可能(SRL)であり、重症度との相関性もかなり高く、HAMの疾患活動性の把握に有用である⁵⁾¹⁹⁾。これまでの個人的な経験では、5pmol/ml以下では活動性がほとんどなく進行もほとんど認められず、5~10pmol/mlでは活動性が軽度、10~25pmol/mlは中等度、25pmol/ml以上は活動性が高度という傾向にある。最近、我々はネオプテリンよりもさらに感度や重症度との相関性に優れたマーカーとなる分子も同定しており論文準備中である。

VII. HAMの治療

A. 治療の考え方

HAMは、その経過や疾患活動性の個人差が大きいという特徴があるので、それを踏まえた治療方針の決定が必要である。すなわち、できるだけ発症早期に、将来重症化する可能性があるか疾患活動性を判定し、その程度に応じて治療内容を検討することが望ましい。急速に進行して髄液の炎症所見が強い症例の場合は、比較的強い治療が初期には必要となる場合が多く、一方で、ほとんど進行が認められず髄液の所見もおとなしい症例の場合は、副作用の強い治療薬の必要性に乏しい。HAMに最も多い緩徐に進行する症例の場合は、髄液の炎症所見やそれまでの経過などから活動性か非活動性であるかを判断し、治療内容を決定していく必要がある。

B. HAMの病態に則した治療戦略

上述したようにHAMの病態は、脊髄におけるHTLV-1感染細胞に起因した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脊髄炎症の沈静化、③神経細胞の再生が必要であるが(表1)、現時点では抗ウイルス療法や神経再生治療は研究段階であり、HAMの治療は炎症抑制効果を持つステロイドと、免疫調整・抗ウイルス作用を持つインターフェロン α (INF- α)による治療が主である。

ステロイド治療は、HAMに対する有効率および即効性に優れている。プレドニゾロン(PSL)は最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HAM 200例のレトロスペクティブな解析で、131名の患者にPSLの内服が試みられ、81.7%に有効、69.5%に著効し、同じ報告でINF- α は32名の患者で62.5%に有効、21.9%に著効を示している⁵⁾。このことはHAMの病態に炎症が深くかかわっており、その適切な制御・調節がHAMに有効であることを示している。しかしながら、長期にわたるステロイド治療の継続は、肥満、糖尿病、骨粗鬆症、白内障、感染症の誘発などの副作用を出現させる恐れがあるので、髄液の炎症所見や臨床的な治療反応性、年齢などを考慮し、できるだけ内服量を少なくする努力が必要である。なお、我々の経年的な観察ではPSL治療によりウイルス量が増加することはない。

表1 HAMの病態を把握する検査と治療の戦略

HAMの病態	検査	治療
感染細胞の増加	ウイルス量の定量PCR検査	感染細胞の制御 (開発の必要性あり) インターフェロン α
脊髄の炎症	髄液検査 (ネオプテリン)	ステロイドなど
脊髄の組織破壊	臨床的評価 画像検査	脊髄再生治療 (開発の必要性あり)

IFN- α は、多施設無作為抽出二重盲検法での治験が行われ、計48名の患者で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²⁰⁾。現在HAMに対する保険承認を得ている唯一の薬剤である。IFN- α のHAMへの治療効果のメカニズムは必ずしも明らかではないが、治療後ウイルス量が減少していること、HAMでみられる免疫異常が改善していることなどから、抗ウイルス作用と免疫調整作用の両者が関与していると推定される。欠点は、PSLに比較して抗炎症効果・即効性に乏しいこと、効果発現に週3回以上の注射施行を必要とするため長期間の治療継続が困難な場合が多い点である。また、主な副作用として、発熱・全身倦怠感・食欲不振などのインフルエンザ様症状、脱毛、間質性肺炎、抑うつ、血球減少などがある。

以上の特徴を踏まえ、我々は以下のように治療を実施している。「急速進行例」は髄液の細胞数やネオプテリン値の上昇が認められ、即効性のあるステロイドで寛解導入をはかる。メチルプレドニゾロンパルス療法後にPSL内服療法(0.5mg/kg以下で十分なことが多い)を実施。その後PSLは速やかに減量を図るが、経過や髄液ネオプテリン値、年齢などを参考に維持量を決定する(最少量の投与を心がける)。維持療法としてIFN- α を併用することもある。「慢性進行例」は、炎症の程度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、少量のPSL内服継続(5mg~10mg隔日)あるいはIFN- α 治療が有効であることが多い。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。

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に乏しい。また、PSL長期内服は副作用の問題があり、また現行のIFN- α 注射療法も長期治療継続は困難で、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も強い。これらの問題点を今後解決していくためには、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全国的な体制の整備が必要であろう。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。

C. HAMの随伴症状に対する治療

筋力維持や痙性緩和のための継続的なりハビリや、痙性や疼痛に対する抗痙縮薬や中枢性鎮痛剤の投与など、HAMの諸症状に対する対症療法は、ADL維持のために非常に重要である。また重度の排尿障害に対する自己導尿や、ぶどう膜炎や肺炎、褥瘡などの合併症検索など他科と連携をとりながら、きめ細かい治療を行うことが望まれる。

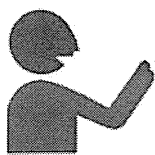
VIII. HAMの社会医学的側面と患者会の紹介

HAM患者の生活実態調査が2005年に全国HAM患者会のアンケート調査として実施され、様々な問題点が浮かび上がっている。診断確定までいくつもの医療機関を転々とし、医療従事者の知識・認識不足で専門的な医療を受けることができないなど、医療面での体制不備や、疾患の予後に対する不安、家族や職場など周囲の無理解への不満苛立ち、介護負担、経済的負担などの問題を抱えながら生活している実態が報告された。すなわちHAMは他の神経難病と同様、完治できる見込みのないまま長期療養を強いる病気であるといえる。さらにHTLV-1キャリアとしてATL発症の不安も抱えている。時に、同じ悩みを持つ仲間との交流や情報交換を通して孤立しない工夫も必要である。

文 献

- 1) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al : Adult T-cell leukemia: Clinical and hematologic features of 16 cases. Blood 50(3): 481~492, 1977

- 2) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al : HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1 (8488): 1031~1032, 1986
- 3) Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al : Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 2(8452): 407~410, 1985
- 4) Kaplan JE, Osame M, Kubota H, et al : The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr* 3(11): 1096~1101, 1990
- 5) 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* 1(1): 50~61, 1995
- 6) Akizuki S, Nakazato O, Higuchi Y, et al : Necropsy findings in HTLV-I associated myelopathy. *Lancet* 1(8525): 156~157, 1987
- 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* 96(4): 340~346, 1998
- 8) Kubota R, Fujiyoshi T, Izumo S, et al : Fluctuation of HTLV-I proviral DNA in peripheral blood mononuclear cells of HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuroimmunol* 42(2): 147~154, 1993
- 9) Hashimoto K, Higuchi I, Osame M, et al : Quantitative in situ PCR assay of HTLV-1 infected cells in peripheral blood lymphocytes of patients with ATL, HAM/TSP and asymptomatic carriers. *J Neurol Sci* 159(1): 67~72, 1998
- 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* 4(6): 586~593, 1998
- 11) Jacobson S, Zaninovic V, Mora C, et al : Immunological findings in neurological diseases associated with antibodies to HTLV-I: Activated lymphocytes in tropical spastic paraparesis. *Ann Neurol* 23 Suppl: S196~200, 1988
- 12) Tendler CL, Greenberg SJ, Blattner WA, et al : Transactivation of interleukin 2 and its receptor induces immune activation in human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy: Pathogenic implications and a rationale for immunotherapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 87(13): 5218~5222, 1990
- 13) Macatonia SE, Cruickshank JK, Rudge P, et al : Dendritic cells from patients with tropical spastic paraparesis are infected with HTLV-1 and stimulate autologous lymphocyte proliferation. *AIDS Res Hum Retroviruses* 8(9): 1699~1706, 1992
- 14) Ali A, Patterson S, Cruickshank K, et al : 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* 94(1): 32~37, 1993
- 15) Umehara F, Izumo S, Ronquillo AT, et al : Cytokine expression in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 53(1): 72~77, 1994
- 16) Umehara F, Izumo S, Takeya M, et al : Expression of adhesion molecules and monocyte chemoattractant protein -1 (MCP-1) in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy. *Acta Neuropathol* 91(4): 343~350, 1996
- 17) Matsuzaki T, Nakagawa M, Nagai M, 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
- 18) Takenouchi N, Yamano Y, Usuku K, et al : Usefulness of proviral load measurement for monitoring of disease activity in individual patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 9(1): 29~35, 2003
- 19) Nomoto M, Utatsu Y, Soejima Y, et al : Neopterin in cerebrospinal fluid: A useful marker for diagnosis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Neurology* 41(3): 457, 1991
- 20) Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al : Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology* 46(4): 1016~1021, 1996



話題

HTLV-1キャリアー, HTLV-1-associated myelopathy (HAM) 患者診療の現状と問題点*

山野 嘉久**

Key Words : HTLV-1, antibody test, quantitative PCR test, HAM, clinical subtype

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^{1)~3)}. このウイルスは, 縄文時代以前よりわが国に存在し, 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. HTLV-1 は約 30 年前に発見され⁴⁾, 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など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, これまで HTLV-1 の感染予防対策は各自治体の判断に委ねられていた. 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, 「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により, 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, 感染予防対策を実施していた九州地方などの都道府県においては感

染者数が減少しているが, 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, 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判明した. これらの経緯を踏まえ, 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, HTLV-1 に対する総合的な対策の実施が決まった. 本稿では, HTLV-1 キャリアーや HAM 患者の診療の現状や問題点などについて概説する.

なぜ「予防」が重要なのか

HTLV-1 は, 主に CD4 陽性 T リンパ球に持続感染を成立させ^{5)~7)}, ひとたび感染すると体の中から排除することは不可能である. HTLV-1 キャリアーのほとんどは, HTLV-1 に起因する病気を発病することなく生涯を終えるが, 約 5% に ATL を, 約 0.3% に HAM を発症する⁸⁾⁹⁾. ATL は白血病の中でも予後の悪い疾患で, 化学療法や骨髄移植が積極的に行われているが, いまだ致死率が高い¹⁰⁾. 一方, HAM は感染 T 細胞が胸髄に慢性炎症をひき起こして起こる脊髄症で, 両足の麻痺, 感覚障害, 膀胱直腸障害などの症状が進行し, 最終的には車イスや寝たきりとなり患者の機能予後はきわめて不良であるが, 有効な治療

* Actual status and issues of medical care for asymptomatic HTLV-1 carriers and patients with HTLV-1-associated myelopathy (HAM).

** Yoshihisa YAMANO, M.D., 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 (〒216-8512 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 216-8512, JAPAN

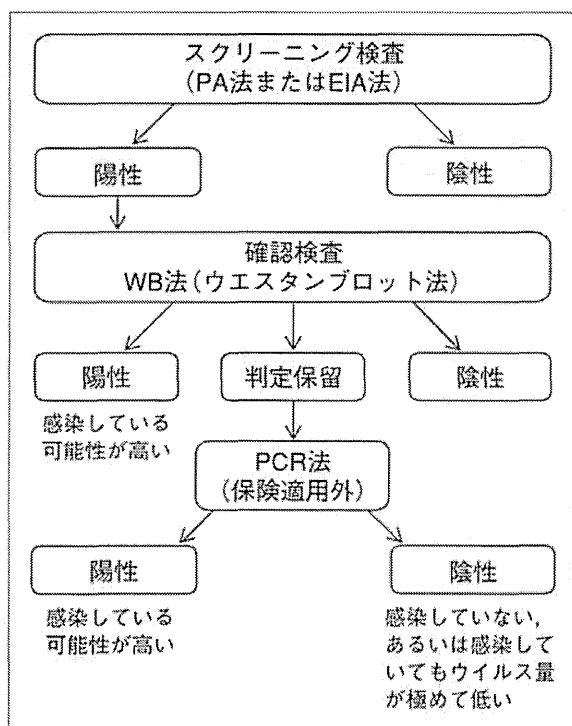


図1 HTLV-1感染の検査の進め方

法は確立されていない¹¹⁾。このような状況の中、一人でも新たな患者を減らすためには、徹底した感染予防対策の実施が、現実的かつ確実な方法である。

本来、HTLV-1の感染力は弱く、生体内に感染リンパ球が生存した状態で侵入し、正常リンパ球と細胞間接着を介して感染が成立すると考えられている。感染経路としては母子感染が約6割と最も多く、性行為感染、血液を介する感染と続く。以前は輸血による感染もあったが、1986年から日赤で献血の抗体検査が行われており、現在はなくなっている。

母子感染のほとんどは母乳を介した垂直感染であり、母乳中に含まれる感染Tリンパ球が児に取り込まれることにより感染が成立するといわれている。これまでの調査報告で、キャリアの妊婦が母乳栄養で育てた場合、児への感染率は約20%であったが、キャリアの妊婦が出産直後より人工栄養で育てた場合、感染率は約3%と著しく減少した¹²⁾。また、出産後3か月以内の短期授乳や一度冷凍した母乳を与えた場合も、調査症例数が不十分であるが同等の感染率の低下を認めている¹³⁾¹⁴⁾。生後3か月は移行抗体があるため、また母乳の凍結によりウイルス感染

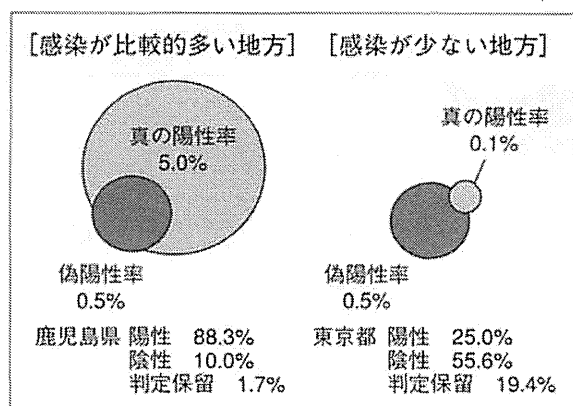


図2 一次検査には偽陽性が一定の比率で出現する

細胞が死滅するため感染率が低くなるといわれている。

このように、断乳などの母子感染対策により子供への感染は大きく減少するので、その徹底を図ることにより次世代のHTLV-1キャリアーは減少していくことが予想される。

HTLV-1感染の診断と問題点

HTLV-1の感染は、まず血液中の抗HTLV-1抗体の有無について粒子凝集法(PA法)または酵素免疫測定法(EIA法)といったスクリーニング検査方法により調べる(図1)。ここで陽性であれば感染の疑いがあるとみなされるが、偽陽性の可能性があるためHTLV-1に感染していると判断してはならない。必ずウエスタンブロット(WB)法による精密検査が必要である(保険適用あり)。WB法で陽性であれば感染が確定し、陰性であれば非感染とみなす。しかし、WB法では「判定保留」という結果がでる可能性があり、この場合は感染の有無を確定することができない(図1)。これらの抗体検査法の結果を解釈する上で、認識していなければならない重要な調査報告がある。平成21年度の厚生労働省研究班「HTLV-1の母子感染予防に関する研究班」の調査によると、スクリーニング検査法で陽性の場合に、感染率が比較的高い地域ではWB法で陽性が約88.5%、陰性が約10%、判定保留が約1.5%などであったが、感染率が低い地域では、陽性が約25%、陰性が約55%、判定保留が約20%など、偽陽性や判定保留の割合が高いことが明確になった(図2)。この違いは、スクリーニング検査における偽陽

性率と真の陽性率との比率の関係から生じる問題で、HTLV-1の検査に限られた現象ではない。診療の現場で検査結果を判断・説明する医師は、偽陽性の可能性について常に留意し、HTLV-1キャリアでない人にキャリアであると説明することは絶対に避けなければならない。

WB法で「判定保留」となった場合の対応として、PCR法で確認する方法がある。しかし、保険未承認であるため自費で検査すると数万円の費用がかかる。また、ウイルス量をreal-time PCR法で定量検査する方法もあるが、現状では全国で数か所の医療機関でしか実施しておらず、値に施設間差があり標準化が必要である¹⁵⁾。これらのPCR検査法に関しては、その標準化と保険承認の重要性について国も認識しており、現在、厚生労働省の研究班で検討中である。また、PCR法にも限界があることを認識しておくことは重要であろう。HTLV-1のPCR検査では、一般的に約2万個の単核球由来のDNAにウイルスが含まれているか検査するのであるが、その検出限界が約10コピー弱である。すなわち、約2千個に1個以上の細胞にウイルスが感染しているとPCRで検出できるが、それ以下の感染率である場合には検出することができない。このように、PCR検査法で陽性の場合には感染しているとみなしてよいが、陰性の場合には“感染していない、あるいは感染していてもウイルス量がきわめて低い”という解釈が正しい理解である。

これらの情報に関する全国的な均てん化を図るため、HTLV-1に関連する複数の厚生労働省研究班が合同でパンフレットやウェブサイトを作成し情報提供を行っている(<http://www.htlv1joho.org/index.html>)。このサイトでは、HTLV-1に関する基本的な情報が記載されているのみならず、HTLV-1やHAM、ATLVに関するパンフレットをダウンロードすることや、ウイルス量の定量検査を実施している医療機関の掲載、「HTLV-1キャリア外来」を専門に実施している医療機関の検索などができるようになっており、ぜひ参照されたい。

キャリアーの不安にどう対処するか

キャリアーであることを告げられた人は大き

な不安を抱える。キャリアーのほとんどが発病しないと説明されても、発病を予防する治療法が確立されておらず、しかも病気が難病であるために、発病するわずかな可能性に恐怖さえ覚える。まして妊婦であれば、出産への不安と同時に子供や夫へ感染しないかと悩みは深くなる。

このたびの全国妊婦抗体検査実施は、感染予防に対して大きな効果を生む一方で、キャリアーと診断されて悩みを抱える妊婦がこれまで以上に増加することが予想される。医療機関での医師や助産師などによる十分な説明は当然必要なことであるが、キャリア外来を実施している専門医療機関との連携や、妊婦や家族がいつでも気軽に相談できる体制の整備は急務である。現在、各自治体で保健所を中心として相談窓口の設置など支援体制作りが進んでいるが、十分な機能を果たすまでにはもう少し時間を要すると思われる。また、これと同時に市民への啓蒙活動が必須である。日本人のほとんどがHTLV-1のことを知らないため、周囲の無理解や間違った知識により、キャリアーや患者が精神的苦痛を受ける可能性があるからである。患者会を中心としたシンポジウムや講演会などのイベントも積極的に行われているが、行政や公的機関が主導する啓蒙キャンペーンなどを継続的に実施していく必要があると考える。

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²⁾³⁾、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HAM患者数は約3,000人と推定され、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。

われわれは平成19年4月から関東でHAM専門外来を開設し、これまで約80例のHAM患者を継

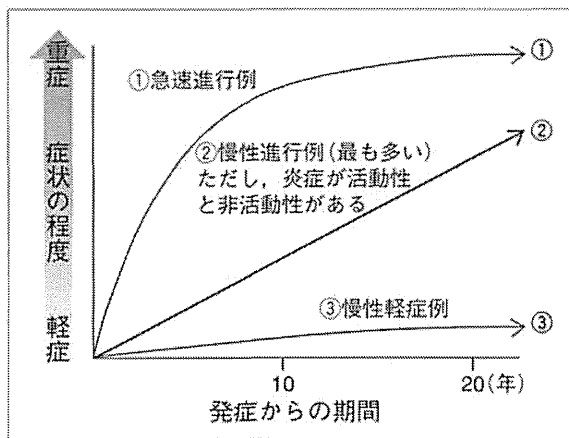


図3 HAMの臨床経過の特徴

統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、特に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。

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3に示す。HAMは、年単位で緩徐に慢性に進行するケースが多いが(慢性進行例)、なかには脊髄での炎症が強くなり、症状が急速に進行し数か月で歩行不能となる例もみられ(急速進行例)、特に高齢者にこのようなケースが多い傾向にある。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(慢性軽症例)。このように、HAMの経過には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。経過は疾患活動性(脊髄での炎症)の程度を反映しているケースが多いので、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。

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り、HAMの治療方針決定や治療効果の判定において重要である。ただし、一般的な髄液検査で把握できる細胞数、IgG indexなどでは、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り注意が必要である。現時点では、保険承認されていないが髄液中のネオプテリンが外注検査可能(SRL)であり、重症度との相関性もかなり高く、HAMの疾患活動性の把握に有用である¹⁶⁾¹⁷⁾。これまでの経験では、5 pmol/m以下では活動性がほとんどなく進行もほとんど認められず、5~10 pmol/mでは活動性が軽度、10~25 pmol/mは中等度、25 pmol/m以上は活動性が高度という傾向にある。最近、われわれはネオプテリンよりもさらに感度や重症度との相関性に優れたマーカーとなる分子も同定しており論文準備中である。

このようにHAMは、病気の進行の早さや炎症の強さに応じて、治療内容を決定することが重要であるが、大変残念なことに、慢性軽症例で炎症所見も弱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いない症例などが散見されるのが現状であり、正確な情報の全国的な普及の必要性が高い。また、HAMの診療を一般化するには、血液などの検体で比較的簡便に測定可能なバイオマーカーを開発する必要性も高く、現在、これらの課題に対して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患者におけるウイルス量測定の意義については、字数の関係で今回は省略する。

HAMの治療の現状とこれから

HAMの理想的な治療は、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に病型に応じプレドニゾン(PSL)やインターフェロン α (IFN- α)などが用いられる(図4)。PSLは最も使用された実績があり、多くの後ろ向き研

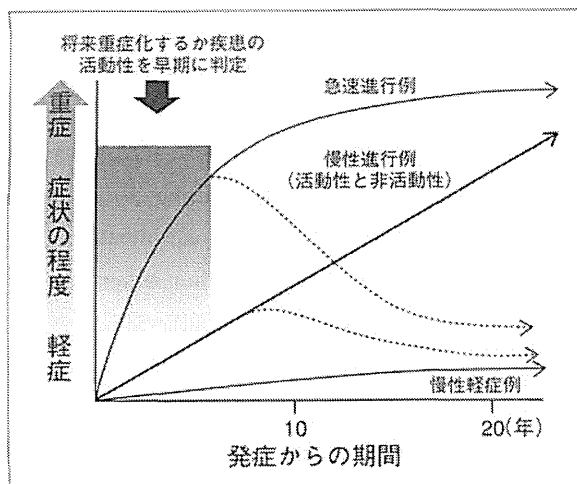


図4 HAMの治療の考え方(案)

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¹⁸⁾。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名の患者で28日間毎日注射療法を行った場合に用量依存的に効果を有することが報告された¹⁹⁾。

HAMの治療は、経過や炎症の程度に応じて計画を立てることが重要であろう。急速進行例は髄液の細胞数やネオプテリン値の上昇が認められ、メチルプレドニゾンパルス療法後にPSL内服療法を実施する。その後PSLは速やかに減量を図るが、経過や髄液ネオプテリン値を参考に維持量を決定する。慢性進行例は、炎症の程度により活動性と非活動性に分けることができる。非活動性の症例はそれほど進行しないため、これらの治療は積極的には実施しない。活動性の症例には、少量のPSLあるいはIFN- α の治療が有効であることが多い。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ない。もちろん、リハビリや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報告はないが、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(論文作成中)。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。HAMの新規治療薬を開発するには、薬事承認申請に必要なデータの収集が可能なプロトコルにのっとって治験を実施し、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。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。

文 献

- 1) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al. Adult T-cell leukemia : clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* 1977 ; 50 : 481.
- 2) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986 ; 1 : 1031.
- 3) Gessain A, Barin F, Vernant JC, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985 ; 2 : 407.
- 4) Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980 ; 77 : 7415.
- 5) Richardson JH, Edwards AJ, Cruickshank JK, et al. In vivo cellular tropism of human T-cell leukemia virus type 1. *J Virol* 1990 ; 64 : 5682.
- 6) Yamano Y, Cohen CJ, Takenouchi N, et al. Increased expression of human T lymphocyte virus type I (HTLV-I) Tax11-19 peptide-human histocompatibility leukocyte antigen A*201 complexes on CD4⁺CD25⁺ T cells detected by peptide-specific, major histocompatibility complex-restricted antibodies in patients with HTLV-I-associated neurologic disease. *J Exp Med* 2004 ; 199 : 1367.
- 7) Yamano Y, Araya N, Sato T, et al. Abnormally high levels of virus-infected IFN- γ ⁺CCR4⁺CD4⁺CD25⁺ T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder. *PLoS One* 2009 ; 4 : 1.
- 8) Kaplan JE, Osame M, Kubota H, et al. The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/

- tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990 ; 3 : 1096.
- 9) Arisawa K, Soda M, Endo S, et al. Evaluation of adult T-cell leukemia/lymphoma incidence and its impact on non-Hodgkin lymphoma incidence in southwestern Japan. *Int J Cancer* 2000 ; 85 : 319.
- 10) Tsukasaki K, Hermine O, Bazarbachi A, et al. Definition, prognostic factors, treatment, and response criteria of adult T-cell leukemia-lymphoma : a proposal from an international consensus meeting. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 453.
- 11) Izumo S, Umehara F, Osame M. HTLV-I-associated myelopathy. *Neuropathology* 2000 ; 20 Suppl : S65.
- 12) Moriuchi M, Moriuchi H. A milk protein lactoferrin enhances human T cell leukemia virus type I and suppresses HIV-1 infection. *J Immunol* 2001 ; 166 : 4231.
- 13) Takahashi K, Takezaki T, Oki T, et al. Inhibitory effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type I. The Mother-to-Child Transmission Study Group. *Int J Cancer* 1991 ; 49 : 673.
- 14) Ando Y, Ekuni Y, Matsumoto Y, et al. Long-term serological outcome of infants who received frozen-thawed milk from human T-lymphotropic virus type-I positive mothers. *J Obstet Gynecol Res* 2004 ; 30 : 436.
- 15) Kamihira S, Yamano Y, Iwanaga M, 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 multicenter study. *Cancer Sci* 2010 ; 101 : 2361.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, et al. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 1996 ; 2 : 345.
- 19) Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al. Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy : a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology* 1996 ; 46 : 1016.

* * *

特集 HAM (HTLV-1 associated myelopathy)

HAMのリハビリテーション*

● **武澤信夫**、*** / 奥田求己**** / 中川正法*****

Key Words : HAM (HTLV-1 associated myelopathy), rehabilitation, spastic paraparesis, truncal function, FIM (functional independence measure)

はじめに

HTLV-1関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy : 以下, HAM) は, 1986年にOsameら¹⁾により提唱されたレトロウイルスの一つであるHTLV-1(ヒトTリンパ球好性ウイルス)の感染による慢性進行性神経疾患で, 痙性対麻痺と排尿障害を主症状とする。HAM患者は, その病原ウイルスであるHTLV-1の分布に一致した日本, カリブ海から中南米などに存在している²⁾。そして, 熱帯性痙性麻痺 (tropical spastic paraparesis : 以下, TSP) との関連からHAM/TSPとして疾患概念が確立した。近年, HTLV-1の感染者は増加傾向にあるといわれ, 2008年に厚生労働省の特定疾患にも指定され, 研究および治療体制の整備が行われている。

臨床症状は緩徐進行性の痙性対麻痺と神経因性膀胱が特徴的で, 体幹下部, 骨盤周囲筋の筋萎縮などが徐々に進行し下肢の挙上困難から伝い歩き, 杖歩行となり車椅子移動に至る。神経因性膀胱は残尿を伴う排尿障害となり, 頻尿,

尿漏れのため自己導尿が必要となる。感覚障害は深部感覚障害がみられるが軽度であることが多く, 異常感覚や疼痛を伴うことが多い。

神経病理学的には中部胸髄から下部胸髄の左右対称性の側索, 前側索, 後索腹側部にもっとも高度に病変を認めるのが特徴で, きわめて類似した病変の分布を示している。その病変の中核は, 血管周囲に強い単核細胞の浸潤による慢性の炎症性変化である³⁾。

われわれは, 2005年頃からHAM患者のリハビリテーション(以下, リハ)訓練を実施してきたが, 文献的にはリハに関する学会報告が散見されるが, 一定のリハ評価法, リハゴール設定, リハの介入方法について明らかでなかった⁴⁾。HAM患者の痙性対麻痺は体幹・骨盤周囲筋の筋力低下が特徴的であり, 神経病理学的な特徴である胸髄中下部の外側皮質脊髄路を中心とした病変による症状とも一致していた。そのためわれわれは, リハ評価法として機能障害に関してDaniels and Worthinghamの徒手筋力検査法(以下, MMT), modified Aschworth Scale(以下, MAS), 関節可動域検査を用いた。能力低下に関しては, 従来HAM患者では「納の運動機能障害重症度」(Osame's Motor Disability Score : 以下, OMDS)が用いられていたが, 一般的に使用され

* Rehabilitation for patients with HAM (HTLV-1 associated myelopathy).

** Nobuo TAKEZAWA, M.D.: 京都府リハビリテーション支援センター〔☎602-8566 京都府京都市上京区河原町通広小路 上 梶井町465〕; Kyoto Prefectural Support Center of Rehabilitation, Kyoto 602-8566, Japan.

*** Masanori NAKAGAWA, M.D., Ph.D.: 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学; Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medical Science, Kyoto, Japan.

**** Motoki OKUDA, RPT: 京都府立医科大学附属病院リハビリテーション部; Rehabilitation Unite, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan.

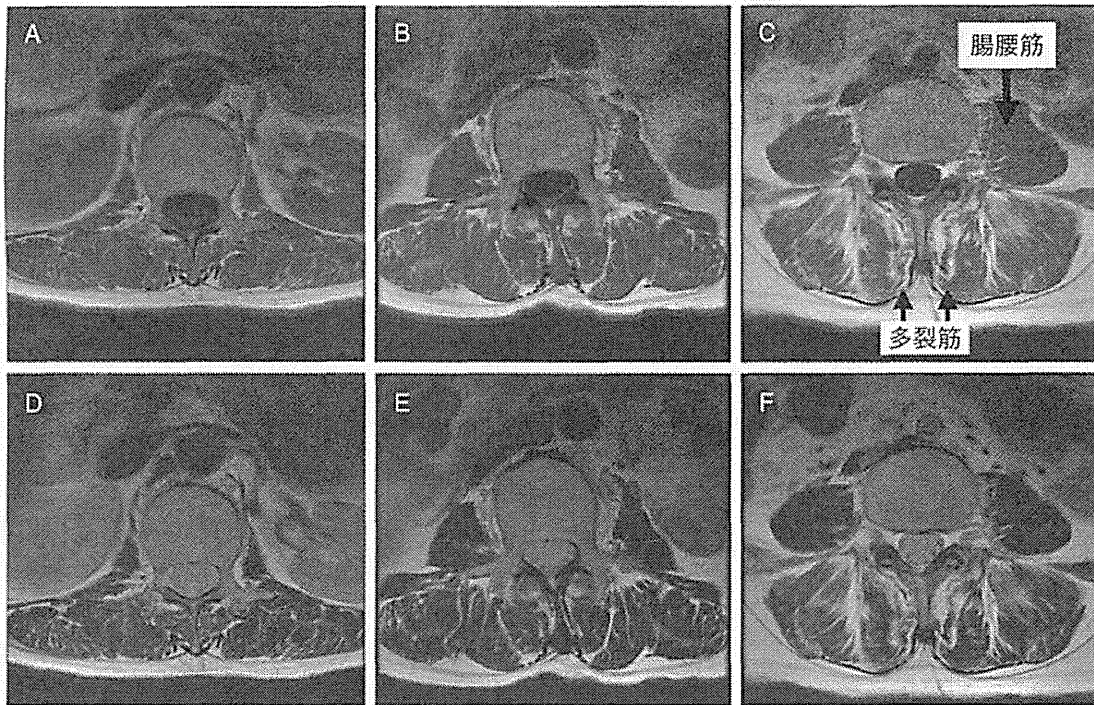


図1 腰椎MRI(上段:T1強調画像でA, B, C, 下段:T2強調画像でD, E, Fと下方へ撮像) 2006年3月20日に撮影され, 多裂筋, 腸腰筋などの変性を認めた。

ている日常生活動作(ADL)評価法であるBarthel Index, Functional Independence Measure (FIM)を併用した。歩行能力に関しては, 10m歩行時間と歩数から歩行速度, 歩幅, ケイデンスを求めリハ効果を検討した³⁾⁶⁾。

自験例の紹介

患者: 62歳, 女性。

主訴: 腰がふらつき歩けない。

家族歴: HTLV-1保菌者。

既往歴: 40歳から膝関節症。

現病歴: 2005年4月からぶどう膜炎と診断され, 8月から排便, 排尿障害がみられ, 10月頃から自転車がかげなくなり, ピリピリした異常感覚がみられた。2006年1月に某病院に入院し, 血液検査でHTLV-1抗体256倍以上と高値で, 髄液検査でもHTLV-1抗体32倍, プロウイルス高値でHAMと診断された。ステロイドパルス療法を受け, 右下肢の筋力低下や背部痛が軽減し外来でステロイドの漸減をしていた。

2006年10月にぶどう膜炎が再発し再入院し, 2007年3月には胸部帯状疱疹となり入院した。その後, 歩行障害のため室内は伝い歩き, 外出時は杖歩行となり, 2009年4月2日に当院を紹

介され入院した。

現症: 視力は両側ぶどう膜炎のため右眼が軽度低下し, その他の脳神経領域は正常であった。運動系では, 上肢のMMTは正常で, 体幹は伸展3, 屈曲3, 回旋3であった。下肢は股関節屈曲右側3/左側3(以下, 3/3)で, 股関節伸展3/3, 股関節外転3/3, 股関節内転4/4, 膝関節屈曲4/4, 膝関節伸展5/5, 足関節背屈5/5, 足関節底屈5/5であった。握力は右24kg, 左24kgであった。筋緊張は両上肢正常で, 両下肢で亢進しMAS1でクローヌスは認めなかった。深部腱反射は上肢の二頭筋反射2+/2+, 三頭筋反射2+/2+で, 下肢の膝蓋腱反射3+/3+, アキレス腱反射+/+で, 腹壁反射はいずれも陰性であった。Wartenberg反射は両側陰性で, Babinski反射は両側陽性であった。協調運動は, 指鼻指テスト, 膝踵テストで両側とも拙劣で, 感覚系では温痛覚が正常で, 振動覚が軽度低下していたがRomberg徴候は陰性であった。自律神経系ではSchellongテストが陰性で, 残尿30~50mlで頻尿, 尿失禁などの排尿障害を認め便秘であった。ADLはOMDSの4であった。

図1は2006年3月20日に撮影されたMRIであるが, 多裂筋などの変性と軽度の萎縮を認めた。

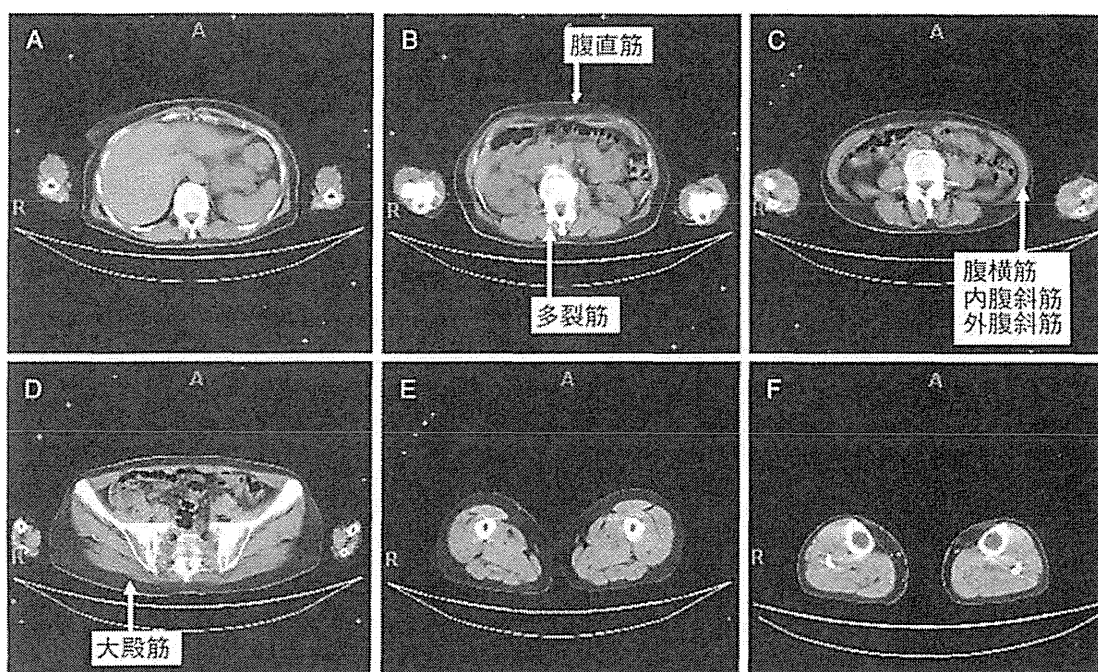


図2 筋CT scan(上段:A, B, C 下部体幹, 下段:D 骨盤部, E 大腿, F 下腿の撮像) 2009年4月8日に撮影され, 腹直筋, 傍脊柱筋, 腸腰筋, 大殿筋などの萎縮を認めた.

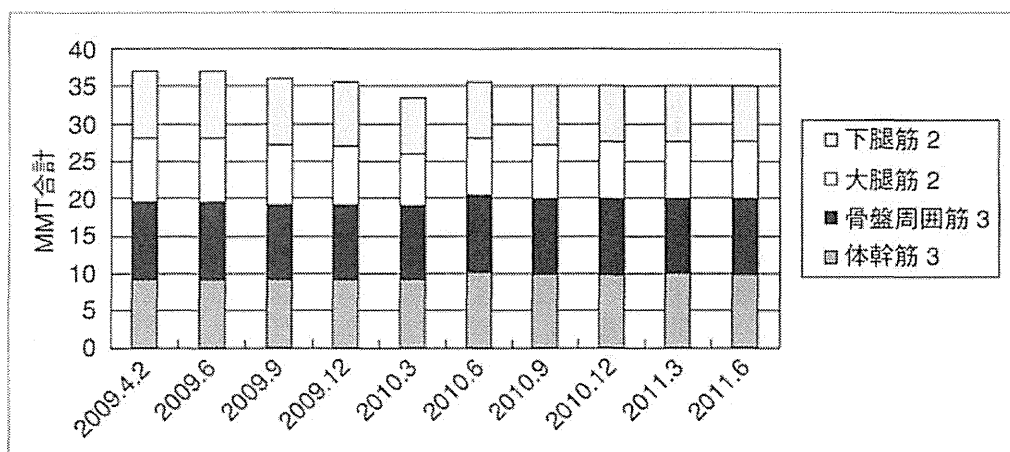


図3 MMTによる筋力の経時的変化 体幹筋で改善し, 下腿筋で低下傾向を認めるが比較的維持されていた.

図2は2009年4月8日に撮影された筋CT scanで, 腹直筋, 傍脊柱筋, 腸腰筋, 大殿筋などの軽度の筋萎縮を認めた.

経過: 4月6日から体幹や骨盤周囲筋の筋力増強訓練や腰椎コルセットと膝装具を使用した歩行訓練などで歩行の改善がみられ, deconditioningなどの廃用症候群の改善によると思われた.

4月23日に臥位での体幹訓練中に腰痛がみられ安静としたが, 5月12日の胸腰椎単純撮影の再検で第12胸椎圧迫骨折を認めた. その後, 徐々にリハを再開し5月23日に退院となり, 月1回の

外来リハの継続となった.

外来リハ時のMMTを用いて体幹筋3筋(屈曲筋, 伸展筋, 回旋筋), 骨盤周囲筋3筋(屈曲筋, 伸展筋, 外転筋), 大腿筋2筋(ハムストリングス, 大腿四頭筋), 下腿2筋(前腓骨筋, 腓腹筋)の左右平均を合計したものを図示(図3)した. 経時的にはリハ訓練の中心となっていた体幹筋, 骨盤周囲筋は維持改善し, 下腿筋で低下していた.

表1は機能評価, ADL評価, 歩行分析を経時的に表示したもので, ADL評価では, OMDSや

表1 機能評価, ADL評価, 歩行分析の経時的変化

	2009.4	2009.6	2009.12	2010.6	2010.12	2011.6
MMT	37.0	37.0	35.5	35.5	35.0	35.0
MAS	1	1	1	1	1	1
OMDS	4	5	5	5	5	5
Barthel Index	90	90	90	90	90	90
FIM		122		121		
歩行速度(m/s)		0.60	0.69	0.67	0.62	0.62
歩幅(m)		0.40	0.43	0.43	0.43	0.40
ケイデンス(step/s)		89.8	95.1	92.9	89.9	93.2

MMT: 体幹3筋, 股関節周囲3筋, 大腿2筋, 下腿筋2筋の左右平均合計.
MAS: 主として下肢で評価. 歩行速度・歩幅・ケイデンス: 10m歩行での時間,
歩数より算定.

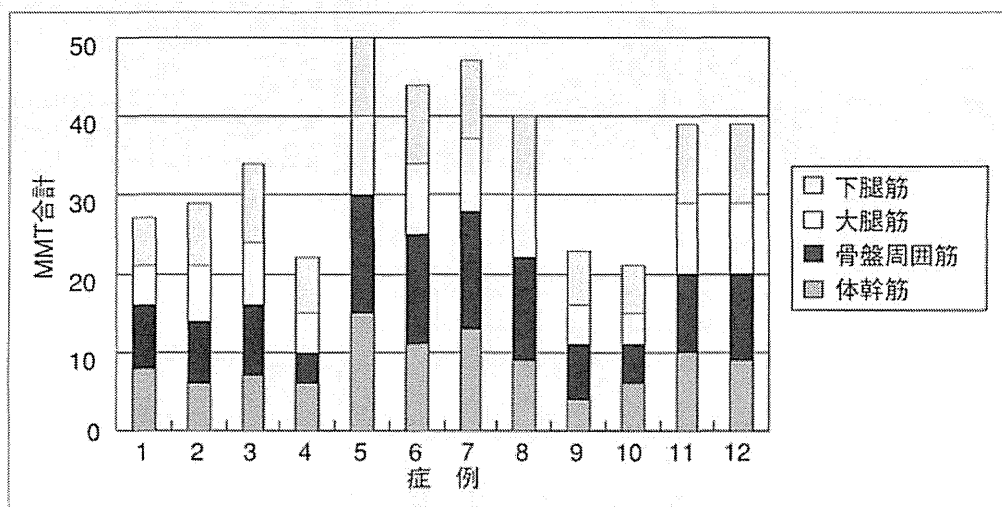


図4 リハビリテーション開始時の徒手筋力テストの筋群ごとの合計

各症例の左右平均のMMTを体幹筋, 骨盤周囲筋, 大腿筋, 下腿筋の筋群ごとに表示した.
症例4と症例10は車椅子を使用し, 症例9は杖と膝装具を使用していた. いずれも体幹筋
が低下していた. (文献⁹⁾より改変引用)

Barthel Indexでは変化がなかった. FIMでは2009年6月に排便管理, 浴槽・シャワー, 歩行・車椅子, 階段で修正自立で6点であったが, 2010年6月にはトイレも修正自立で6点となった. 歩行分析では, 歩行速度は変動し, 歩幅よりケイデンスの関与が大きいように思われた. 2年間の経過では, 運動機能, ADL, 歩行能力の維持に外来リハの介入による一定の効果があるように思われた.

HAMリハビリテーションの有効性の検討

これまでに報告したように, WHOの「HAM/TSP診断指針」に基づきHAMと診断された対象者は12名で, 男性2例, 女性10例であった⁹⁾. その

平均年齢は53.2歳(21~64歳), 平均罹病期間20.5年(3~43年), 平均リハ日数41日(26~68日)であった. 短期集中リハ・プログラムは, ①deconditioning, 廃用症候群の改善, ②伸張訓練などによる痙縮のコントロール, ③下部体幹および骨盤・股関節周囲筋への筋力増強訓練, ④腰椎ベルト, 仙腸装具による下部体幹の支持機能の強化, ⑤起居動作訓練・歩行訓練, ⑥短下肢装具, ロフトランド杖, 歩行器の使用など, ⑦自主トレーニングの指導であった.

対象者は, このリハ・プログラムを週5日間, 理学療法および作業療法をそれぞれ40分間実施された. リハ評価は先に述べたように実施し, リハ開始時(リハ前)とリハ終了時(リハ後)に比較検討し, 統計学的にはエクセル統計2008を用

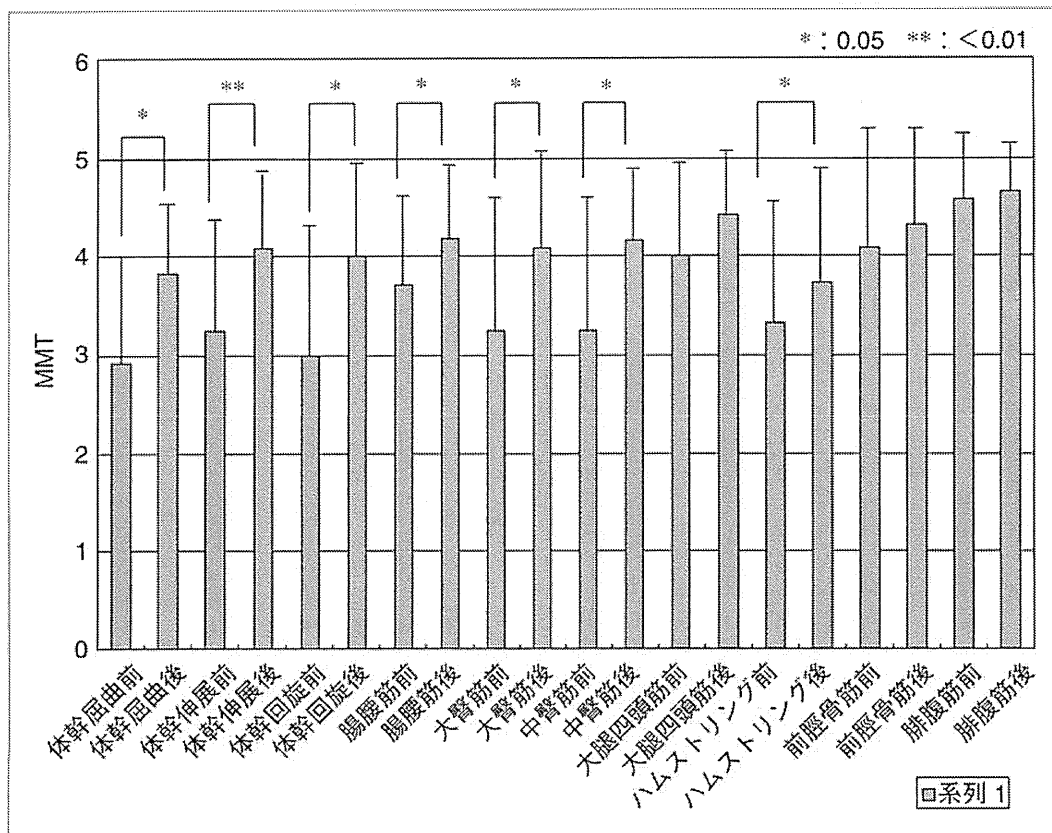


図5 リハビリテーション前後の徒手筋力テストの比較
 リハ前後で、体幹屈曲、体幹伸展、体幹回旋、腸腰筋、大臀筋、中臀筋、ハムストリングで有意な筋力増強を認めた。(文献⁵⁾より改変引用)

いてWilcoxonの符合順位和検定を行い、 $p < 0.05$ 以下を有意水準とした。

体幹筋の3筋、股関節周囲筋の3筋、大腿筋の2筋と下腿筋の2筋のMMTの結果を筋群ごとに図示(図4)すると、各症例の筋力の差が明らかであった。図5はリハ実施前後の各筋のMMTの平均値の変化を比較したものであるが、体幹筋の体幹屈曲、体幹伸展、体幹回旋では有意に筋力増強を認め、同様に股関節周囲筋の腸腰筋、大臀筋、中臀筋でも有意に筋力増強を認めた。また、大腿・下腿筋ではハムストリングのみに有意な筋力増強を認めた。図6にはリハ開始時とリハ終了時で比較した痙縮(MAS)、総合運動機能評価OMDS、FIM運動項目、Barthel Index (BI)を示し有意な改善がみられた。

そして、奥田ら⁶⁾が報告したようにFIM運動項目の下位項目の検討はHAMリハの評価においても有用であった。表2は下位項目についてリハ前後での変化を表示したもので、トイレ動作、階段昇降で有意に改善し、歩行・車椅子で改善

傾向を認めた。

また、Frazoiら^{7,8)}も、HAM患者の72例のFIMを用いた検討から疼痛、筋力強化、神経因性膀胱の改善をリハ目的とし、膀胱管理、移乗、歩行、階段昇降の訓練を優先すべきではないかと提案している。

われわれが検索した範囲では、治療法についてNakagawaら⁹⁾が200例のHAM患者のステロイド療法による運動機能障害の改善を報告し、Izumoら¹⁰⁾はインターフェロンの効果を報告しているが、リハについては散見される程度であった。われわれはリハ効果について、機能障害についてはMMT、MASで改善し、HAMの総合的運動機能評価法であるOMDSの改善を有意に認めただけでなく、一般にリハで用いられているBarthel Index、FIMの運動項目でも有意な改善を認めた。とくにFIM運動項目の下位項目の移乗・歩行動作に関する検討は有用である。これらの症例では、入院リハ開始後7~10日でdeconditioningなどの廃用症候群の改善を認め、その後、徐々に筋力

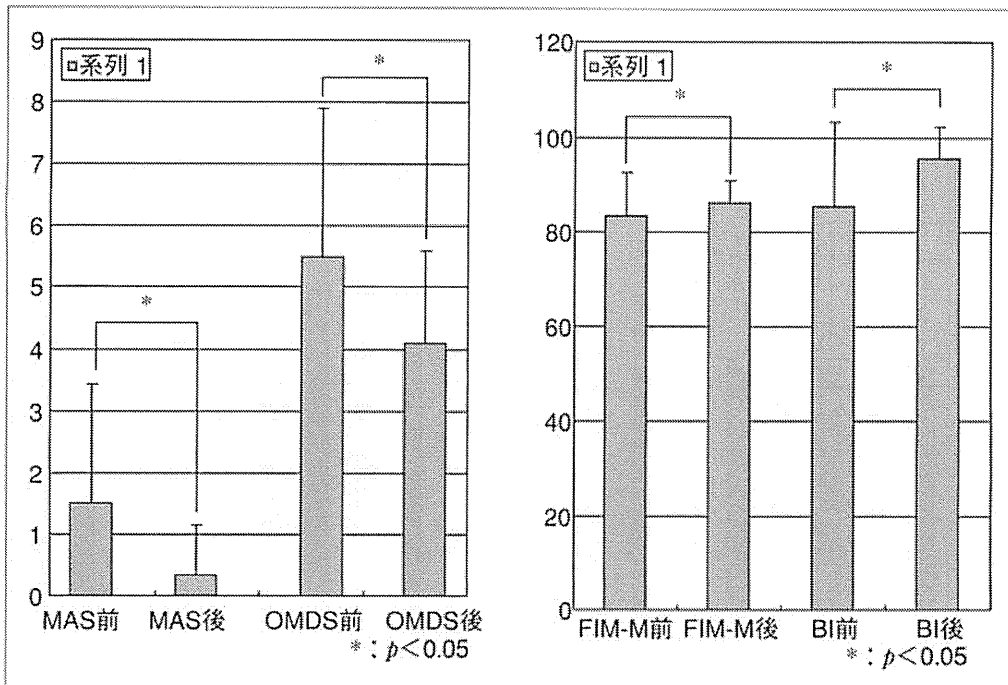


図6 リハビリテーション前後でのMAS, OMDS, FIM-M, BIの比較

MAS : Modified Ashworth Scale, OMDS : Osame's Motor Disability Score, FIM-M : Functional Independence Measure-Motor Score, BI : Barthel Index. (文献⁹⁾より改変引用)

表2 FIM運動項目と下位項目のリハ前後での変化

N=15	リハ前	リハ後	Wilcoxonの符号順位検定: p値
・清拭	6.73±1.03	6.87±0.52	0.3173
・更衣下半身	6.67±0.90	7.00±0.00	0.1797
・トイレ動作	6.33±0.82	6.73±0.46	0.0431**
・排尿管理	6.53±0.52	6.53±0.52	
・排便管理	6.73±0.46	6.73±0.46	
・ベッド・椅子・車椅子移乗	6.67±0.62	6.80±0.41	0.1797
・トイレ移乗	6.67±0.62	6.80±0.41	0.1797
・浴槽・シャワー移乗	6.13±1.30	6.33±1.05	0.1088
・歩行・車椅子	5.73±1.44	6.07±1.03	0.0679*
・階段	3.73±2.34	4.27±2.55	0.0431**
・運動項目合計	83.20±7.17	85.33±5.35	0.0051***

FIM運動項目の食事, 整容, 更衣上半身および認知項目はいずれも完全自立のため省略。*: p<0.1, **: p<0.05, ***: p<0.01. (文献⁹⁾より作成)

増強訓練による効果がみられ, HAM患者の運動機能およびADLの改善には短期集中リハが有用と思われた。また, Matsuzakiら¹⁴⁾によれば, 64例の10年間の経過観察で56%が悪化し, 41%が不変で, 3%に改善を認めており, 積極的なリハの介入により長期経過例でもADL自立の可能性が考えられた。

HAMリハビリテーションの考え方

1. リハ評価法について

リハ効果の判定には病態に応じた適切な評価法が必要である。HAMの機能評価には, 胸部脊髄損傷に準じていることからAmerican Spinal Injury Association (以下, ASIA)の分類が有用と思われるが, ほとんどがASIA機能障害スケールのCかDに相当していた¹²⁾。これまでの症例報告でも用いられているが, HAM患者では胸髄中下部の病変に一致した体幹・骨盤周囲筋・下肢の筋力低下がみられたことより, それらの詳細な筋力測定が有用と思われた¹³⁾¹⁴⁾。臨床的には, 先

に述べたように体幹3筋(屈筋, 伸筋, 回旋筋), 骨盤周囲筋3筋(股関節屈筋, 伸筋, 外転筋), 大腿2筋(ハムストリングス, 大腿四頭筋), 下腿2筋(前頭骨筋, 腓腹筋)のMMTによりリハ効果の評価が可能であった。また, Frazoiら⁸⁾も軽度と重度の二つの群に分類し, 評価時の年齢, 下肢筋力, 腰痛に有意差を認め, 股関節周囲筋は初期には残存し, 足関節底屈筋と膝関節伸展筋は長期の症例でも残存していることを報告している。そして, 症例報告で紹介したように, 左右のMMTの平均合計を評価尺度として用いることにより経時的評価も可能であった。また, これまでの電気生理学的検査では, 中枢伝導時間の延長や体制感覚誘発電位の異常は認めるが, 神経原性変化は軽度とされているが筋MRIの報告や自験例でも筋萎縮を認め, 今後も検討が必要である¹⁵⁾¹⁶⁾。

HAM患者では痙性対麻痺の病態を呈するため, 痙縮の評価も重要でMASで可能であった。能力評価に関してはOMDS, Barthel Index, FIMで検討したが, OMDSにFIMを併用することにより詳細なADL評価が可能であった。ADLの自立例では, 歩行分析を併用することによりリハ効果を判定することができた。

2. リハビリテーション訓練

HAM患者のリハの課題としては, 筋力低下, バランス障害(体幹機能障害, 深部感覚障害), 歩行障害, 痙縮, 排尿障害, 装具療法, 疼痛管理などが上げられる。図4に示したようにMMT 2以下の筋力低下を示した症例は, 体幹筋で12例中6例, 股関節周囲筋では12例中5例で体幹筋・股関節周囲筋の筋力低下傾向を認めた。佐藤ら¹⁷⁾¹⁸⁾によれば, 体幹伸筋群はTh₆₋₁₁の支配で, 体幹屈筋群はTh₇₋₁₁の支配を受けているので, HAM患者では腹部脊柱起立筋や腹直筋, 腹斜筋, 腹横筋が障害されやすい。ADLや歩行能力の改善のためには立位姿勢の安定性が重要で, 姿勢保持に関与する主な抗重力筋は頸部筋, 脊柱起立筋, 大腿二頭筋, ヒラメ筋で, いずれも身体を背側より支持している。そして, 図2-B, Cに示したように腹筋群は前方に腹直筋があり, 腹腔側より腹横筋, 内腹斜筋, 外腹斜筋の3層構造をして腹腔内圧を高め, 筋コルセットとして

体幹支持に関与している。近年, 体幹の動的安定性は, 表在に位置している多分節に関与するグローバル筋群(腹直筋・腹斜筋群・脊柱伸筋群)と深部に位置して一つの分節に関与するローカル筋群(脊椎周囲筋群・多裂筋・腹横筋)が注目され, グローバル筋群による筋コルセット作用だけでなく, 深部ローカル筋による筋-筋膜コルセット作用の重要性が指摘されている¹⁹⁾²⁰⁾。HAM患者では, 初期からいずれも障害されやすく筋コルセット機能が障害され, 体幹の不安定性へのアプローチが必要である。

初期(OMDS障害度: 0~3): 体幹・骨盤周囲・下肢の関節可動域訓練, 筋力増強訓練, 起立着席訓練, 歩行訓練などを自主トレーニングとして指導することが必要である。歩行訓練としては, エルゴメーターでのペダリング訓練やトレッドミル訓練も, 体幹・骨盤周囲筋への入力もあり有用と思われる。また, 乗馬訓練マシンの使用も体幹, 股関節周囲筋には効果的であるという報告があり, 適切な指導が必要と思われる¹³⁾。とくに初期から排尿障害を伴うことが多いので, 腹筋や骨盤底筋の筋力増強訓練により腹腔内圧を調節できれば排尿障害の改善にも有用である。

中期(OMDS障害度: 4~7): リハ経験のない症例においては廃用症候群によるdeconditioningや筋力低下をきたしていることが多く, 神経筋協調訓練, 下肢の伸張訓練, 歩行訓練で1~2週間で急速に改善し, その後, 筋力増強に伴い徐々に歩行能力, ADLが向上することが多く, 自験例で示したように外来でのリハの継続が重要である¹³⁾。個々の症例により筋力低下の部位・程度や痙縮の程度にも差がみられたが, 体幹, 骨盤周囲筋, 下肢の筋力増強訓練, 伸張訓練などによる痙縮のコントロールが重要と考えられる。また, さまざまな歩行装具や杖などの使用やロボット歩行訓練も有用と思われる²¹⁾。

後期(OMDS障害度: 8~10): 寝たきりに近い症例では, 骨盤周囲筋・下肢の筋緊張の亢進により関節可動域が制限され筋力を出せない患者も多く, 筋緊張へのアプローチが重要である。とくに適切なリハ経験のない症例では改善の可能性が高く, 回復期リハ病棟などでの短期集中リハを試みる必要がある¹⁴⁾。上肢機能は正常であ