

り、車椅子や電動車椅子などの使用によりADLを拡大することができる。

3. 痙縮のコントロール

HAM患者の痙縮の程度は症例により伸張訓練だけでコントロールできないことも多い。塩酸チザニジンやバクロフェンなどの筋弛緩薬の内服も有効であるが、体幹・骨盤周囲筋の筋力低下の強い症例においては歩行能力やADLを低下させることがあるので、低容量より慎重に増量した方がよい。痙性麻痺の治療に用いられている温熱療法、治療的電気刺激療法(therapeutic electrical stimulation : TES)も有効である。また、最近では脊髄電気刺激療法(spinal cord stimulation : SCS)、ボットクス療法、ITBなども試みられている²²⁾²³⁾。

4. 装具療法

体幹筋の筋力低下により腰痛を訴えたり、腹筋の筋力低下を伴う症例では、腰椎コルセットの併用により歩行能力の改善がみられることがある。仙腸装具や腰椎コルセット、腰椎ベルトによる腹腔内圧の改善により、立位や歩行姿勢が安定するものと思われる²⁴⁾。しかし、弛緩性膀胱による尿失禁を伴う症例では腹筋の筋力増強では尿失禁は改善するが、装具による腹圧上昇により尿失禁が悪化することがある。また、大腿四頭筋の筋力低下例や反張膝、膝関節痛を呈する症例では支柱付き膝装具が有効である。腸腰筋の筋力低下や下垂足の症例では短下肢装具が有効であり、T字杖、ロフトランド杖なども用いられる。対麻痺者用の歩行装具や車椅子、電動車椅子の使用によりADLの拡大を図るべきである²⁵⁾。

5. 排尿障害、疼痛へのアプローチ

初期から高頻度に神経因性膀胱がみられ、蓄尿障害と排出障害、排尿筋括約筋協調不全が合併するといわれている。HAM患者では、上肢機能が侵されないため通常の脊髄損傷に準じて残尿を定期的に測定しながら必要に応じて間欠的自己導尿を指導する²⁶⁾。膀胱カテーテルの留置は、尿路感染や膀胱結石などの原因になるためできるだけ避けるべきである。腰痛や下肢痛などの慢性疼痛に関しても高率にみられている²⁷⁾。患者のQOLを低下させたり、リハ訓練の阻害因子と

なることもあり、鎮痛薬や漢方薬などの薬物療法などの併用が求められる。腰痛や膝関節痛では、自験例のように長期のステロイド内服症例では腰椎圧迫骨折や関節炎の合併も念頭に置く必要がある。

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) Gessain A, Barim F, Vernant JC, et al. Antibodies to human T-lymphotropic virus type-1 in patients with tropical spastic paraparesis. *Lancet* 1985 ; 2 : 407-9.
- 3) Izumo S, Umehara F, Osame M. HTLV-1-associated myelopathy. *Neuropathology* 2000 ; 20 : 65-8.
- 4) 森 修, 山鹿真紀夫, 高木克公, 片岡泰文. HTLV-1-associated myelopathy (HAM)のリハビリテーションの経験[会]. *リハ医学* 1989 ; 26 : 350.
- 5) 武澤信夫, 工藤有里子, 中川正法. HTLV-1 associated myelopathy (HAM)患者に対するリハビリテーションの有効性. *Jpn J Rehabil Med* 2010 ; 47 : 239-44.
- 6) 奥田求己, 栗山長門, 瀬尾和弥, ほか. HTLV-1 associated myelopathy (HAM)患者に対する短期集中リハビリテーションのADL効果. *理学療法学* 2010 ; 25 : 573-8.
- 7) Frazoi AC, Araujo AQC. Disability profile of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis using the Functional Independence Measure (FIM™). *Spinal Cord* 2005 ; 43 : 236-40.
- 8) Frazoi AC, Araujo AQC. Disability and determinants of gait performance in tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *Spinal Cord* 2007 ; 47 : 64-8.
- 9) 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.
- 10) 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.

- 11) 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* 2001 ; 7 : 228-34.
- 12) 郡司康子, 田中宏太佳. 脊髄損傷Update—評価法の最近の話題. *臨床リハ* 2004 ; 13 : 206-11.
- 13) 谷本正智, 水野雅康, 田村将良, ほか. HTLV-1 associated myelopathy (HAM)患者に対する外来リハビリテーションアプローチ. *理学療法学* 2009 ; 24 : 451-7.
- 14) 二宮宏二, 堀ノ内啓介, 川平和美. 症例報告—HAM. *臨床リハ* 2006 ; 15 : 947-51.
- 15) Arimura K, Arimura Y, Moritoyo H, et al. How helpful is thoracic paraspinal EMG in HAM/TSP ?. *Muscle Nerve* 1995 ; 18 : 248-50.
- 16) Hamano T, Fujiyama J, Kawamura Y, et al. Muscle MRI findings of HTLV-1-associated myelopathy. *Neurol Sci* 2002 ; 199 : 45-8.
- 17) 佐藤達夫, 坂本裕和. 背部の解剖—固有背筋の内側群. *臨床リハ* 1997 ; 6 : 320-3.
- 18) 佐藤達夫, 坂本裕和. 胸腹壁の解剖—側腹筋. *臨床リハ* 2002 ; 11 : 180-3.
- 19) 齊藤昭彦. 体幹機能障害の分析及び治療—腰椎の分節性安定—. *理学療法学* 2007 ; 22 : 1-6.
- 20) 堀切悟史, 佐々木 誠. 多裂筋の筋トレーニングが坐位に及ぼす影響. *理学療法学* 2008 ; 23 : 477-80.
- 21) 和田 太, 蜂須賀研二. 歩行訓練ロボット. *総合リハ* 2009 ; 37 : 813-9.
- 22) 平田好文, 鶴川俊洋, 堀尾慎彌, ほか. HTLV-1 associated myelopathy (HAM)に対する脊髄電気刺激療法—とくに下肢痙性麻痺に対する機能回復に関して—. *総合リハ* 2001 ; 29 : 659-63.
- 23) 根本明宜, 水落和也. 痙縮に対する新しい治療—髄空内パクロフェン投与療法. *臨床リハ* 2008 ; 17 : 1049-56.
- 24) 松田雅弘, 高梨 晃, 塩田琴美, ほか. 立位・座位姿勢時における腰椎ベルト装着の有無による健康者の腹部筋厚の変化. *理学療法学* 2010 ; 25 : 265-9.
- 25) 鈴木 享, 才藤栄一, 清水康裕, ほか. 対麻痺者の歩行装具. *臨床リハ* 2010 ; 19 : 104-8.
- 26) 今村 章. Human T-lymphotropic virus type 1 associated myelopathy (HAM)による神経因性膀胱の検討. *日泌尿会誌* 1994 ; 85 : 1106-15.
- 27) Netto EC, Brites C. Characteristics of chronic pain and its impact on quality of life of patients with HTLV-1- associated myelopathy /tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Clin J Pain* 2011 ; 27 : 131-5.

* * *

特 集 HAM (HTLV-1 associated myelopathy)

HAMの治療法の概略と進歩*

● 中村龍文** / 福田 卓*** / 西浦義博****

Key Words : HAM, HTLV-1, immunomodulatory therapy, new therapeutic strategy

はじめに

Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) associated myelopathy (HAM)¹⁾が発見されて25年が経過した。この発見は成人T細胞白血病の起因ウイルスであるヒトレトロウイルスHTLV-1が脊髄症という、まったくentityが異なる疾患をも惹起するという事実を明らかにしたのみならず、それまでに原因不明とされていた痙性対麻痺の一部に治療可能な一群があるということで、一躍注目を浴びるようになった。そしてその後、多くの施設においてHAMに対する治療法開発の試みがなされてきた。しかし、慢性に長期に経過する本疾患であるがゆえに、残念ながら治療法はいまだ確立はされていない。HAMはHTLV-1キャリアーのごく一部にしか発症しないものの、一度発症すればそのほとんどにおいて、緩徐に進行する痙性対麻痺による歩行障害と排尿障害によって日常生活動作(ADL)および生活クオリティ(QOL)は著しく阻害される。したがって、まずはHAM発症の早期からでも長期間安全に施行できる有効な治療法の開発が切望されて

いる。

HAMの病理学的所見は慢性脊髄炎である。その発症機序については現時点では完全には解明されてはいないものの、以下のように考えられている。生体内ではHTLV-1はCD4陽性T細胞にトロピズムをもっているが、このHTLV-1感染CD4陽性T細胞によって惹起された免疫系の活性化が本疾患発症の根幹にある。末梢血でのHTLV-1プロウイルス量の増加、すなわち、HTLV-1感染CD4陽性T細胞の増加がHAM発症のもっとも重要な危険因子とされているが²⁾、活性化されたこの細胞群がたえず脊髄に浸潤することが、本疾患病態形成で重要な役割を果たしている³⁾(図1)。その後、浸潤したHTLV-1感染CD4陽性T細胞とそれに対するHTLV-1特異的細胞傷害性T細胞とのさらさらと続く相互作用の間、これらの細胞から炎症性サイトカインなどの液性因子が放出され、その結果、バイスタンダー的に周囲の脊髄組織が破壊され、慢性脊髄炎が惹起されるという考え方である⁴⁾(図1)。

このようにHAMは慢性に経過する炎症性疾患であるので、その治療法としては「炎症を抑える」ことを目的として主に免疫修飾療法がとられてきた。一方、HAMをHTLV-1感染症として捉え、HTLV-1を標的とした治療法の開発の試みがいく

* The outline and progress in the therapeutics for HAM.

** Tatsufumi NAKAMURA, M.D. & ***Taku FUKUDA, M.D.: 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座先進感染制御学分野, ***展開医療科学講座第一内科(☎852-8523 長崎県長崎市坂本1-12-4); The Department of Molecular Microbiology and Immunology, and ***The First Department of Internal Medicine, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki 852-8523, Japan.

**** Yoshihiro NISHIURA, M.D.: 健康保険諫早総合病院神経内科; Neurology, Isahaya Health Insurance General Hospital, Isahaya, Nagasaki, Japan.

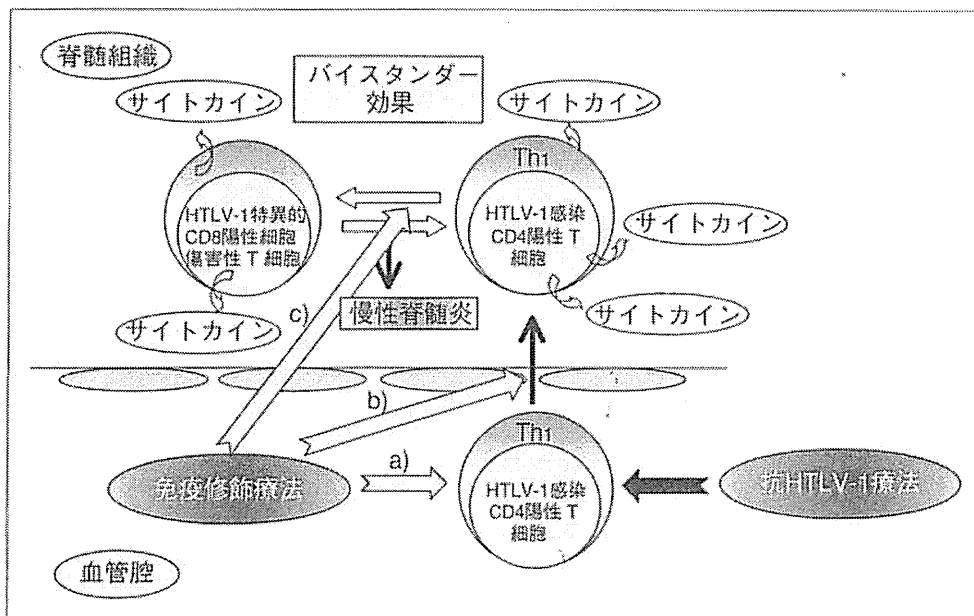


図1 HAMの発症機序と治療戦略

末梢血において組織浸潤能に富み、Th₁機能をもった活性化HTLV-1感染CD4陽性T細胞が増加し、この細胞群がたえず脊髄内に浸潤することがHAM発症のトリガーとなる。脊髄内では、この細胞群とそれを攻撃するHTLV-1特異的CD8陽性T細胞とのさらさらと続く相互作用の間、これらの細胞から炎症性サイトカインなどの液性因子が放出され、その結果、バイスタンダー効果によって周囲の脊髄組織が破壊され、慢性脊髄炎が惹起される。治療戦略としては二つの方向性が成り立つ。免疫修飾療法(白矢印で示す)、抗HTLV-1療法(黒矢印で示す)(表2参照)。

つか報告されてきている。本稿では、これらの治療法について最近の知見を交えて概説したい。

現在における主な治療法

図1に免疫修飾療法において考えられる主な標的を示す。すなわち、a)末梢血における免疫学的活性化、とくに活性化HTLV-1感染細胞の抑制、b)活性化HTLV-1感染細胞の脊髄内への浸潤の抑制、c)バイスタンダー効果によって惹起される脊髄内での慢性炎症の抑制である⁵⁾。これらの標的それぞれに特異的に対応する治療法として存在しているわけではないが、表1にこれまでに報告されている種々の免疫修飾療法を示す。ただし、これらほとんどが短期的な治療成績の報告であり、長期的な効果について詳細に解析した報告はない。この中から現在、医療の現場で比較的良好に使用されているであろう治療法をいくつかを選んで解説したい。もちろん、HAMにおける治療では、これらの薬剤に加えて対症療法としての抗痙縮薬が病態に応じて投与されたり、排尿機能改善薬などが投与される。また、

表1 これまでに報告されたHAMに対する免疫修飾療法

- 1) 副腎皮質ステロイドホルモン療法
 - ・経口プレドニゾン療法
 - ・ステロイドパルス療法
- 2) インターフェロン- α 、 β 療法
- 3) 血液浄化療法
 - ・血漿交換療法
 - ・リンパ球除去療法
- 4) ペントキシフィリン療法
- 5) ヘパリン療法
- 6) 大量ガンマグロブリン療法
- 7) 間歇的ビタミンC大量療法
- 8) エリスロマイシン療法
- 9) ホスミシン療法
- 10) ラクトバチルス・カゼイ・シロタ株療法

筋力低下の予防、筋力維持、そして、筋拘縮予防としてのリハビリテーションはHAMの診療において重要な位置づけをもっていると思われるが、本稿ではこれらについては割愛する。

1. 副腎皮質ステロイドホルモン療法

現在、もっとも汎用されている治療法である。Nakagawaらは、経口プレドニゾン1~2 mg/

kgを1~2カ月間、連日または隔日で投与し、その後5~10mgの隔日投与にまで徐々に減量し継続していくか、または6~12カ月後には中止するというやり方で、約80%のHAM患者で運動機能を中心として有効であったと報告している⁶⁾。彼らの示した治療プロトコール(投与量・投与期間など)はあくまでも目安であり、一定のルールがあるわけではなく、投与のやり方については年齢・進行度など、状況に応じて決めるべきものと思われる。HAM治療における経口プレドニゾロンの薬効・薬理作用についてはいまだ不明な点が多いが、おそらく強い抗炎症作用、あるいは長期的にみた場合の末梢血HTLV-1プロウイルス量の減少⁷⁾によるものではないかと考えられている。ただし、HAMにおける治療においては長期間にわたる投与を必要とする場合が多いが、その際に出現しうる多く副作用(易感染性、耐糖能異常、消化性潰瘍、骨粗鬆症など)の出現に十分注意を払う必要がある。これらの副作用が出現すれば投与中止を余儀なくされるが、その場合は再度症状が悪化することが多い。

HAMの臨床型は基本的には緩徐進行性であるが、一部には亜急性に近いような数カ月単位で進行する症例が存在する。このような症例では脊髄内の炎症が激しいことが想定され、メチルプレドニゾロンによるステロイドパルス療法を数クール施行し症状が改善する場合がある。

2. インターフェロン(IFN)療法

IFN- α は多施設共同二重盲検試験において有効性が認められ、わが国におけるHAMに対する治療薬として唯一、厚生省によって認可されている薬剤である。ただし、保険適応がとれているのはスミフェロン[®](大日本住友製薬)のみである。この試験において、スミフェロン[®]300万国際単位、4週間連日の筋肉内投与は約70%のHAM患者において運動機能、そして、一部では排尿機能の改善がみられ、その効果は投与終了後4週間持続したと報告されている⁸⁾。現在、300万国際単位を4週間連日筋肉内または皮下注射で投与するというのが一般的であるが、やはり投与中止で再度症状が悪化する例も多く、その場合1~3回/週の頻度で長期に投与されている症例も少なくない。IFN- α の副作用については、頻度の

多いものとしては発熱、全身倦怠感、食欲不振などがあるが、これらは一般的に連日投与の場合1~2週間で消失していく。しかし、間質性肺炎、抑うつ状態といった精神症状、糖尿病、自己免疫疾患などの重篤な副作用の出現が稀にあり注意を要する。

元来、IFN- α は多彩な生理活性を有していることで知られているが、実際、HAMに対する治療においては、どのような機序で効果を発揮しているのだろうか?現時点では不明な点も多いが、おそらく免疫修飾作用に加え、本薬剤のもっている抗ウイルス作用によるものと想定される⁹⁾。HAMの末梢血では活性化されたTh₁の機能をもった細胞群が増加し、Th₁/Th₂バランスがTh₁にdeviateしているが¹⁰⁾、IFN- α 療法はそれを是正する可能性がある⁹⁾。一方でわれわれは、この治療によってspontaneous PBL proliferationが著明に改善されることを明らかにしている¹⁰⁾。このspontaneous PBL proliferationはHAM患者末梢血における免疫学的異常の中でもっとも特徴的とされる*ex vivo*での現象である。その分子機序については完全には解明されていないものの、現時点では大まかなところではHTLV-1感染CD4陽性T細胞の増殖と、それに対するHTLV-1特異的細胞傷害性CD8陽性T細胞の増殖によって構成されていると考えられている¹¹⁾¹²⁾。すなわち、この現象はHAM患者末梢血におけるHTLV-1感染細胞の増加と、それを制御しようとするHTLV-1特異的細胞傷害性CD8陽性T細胞の増加によって規定されていると考えられている。なるほど、SaitoらはIFN- α 治療によって、CD8^{high}+T細胞中のメモリーT細胞の減少を伴って末梢血でのHTLV-1プロウイルス量が減少し、さらにTh₁細胞も減少したと報告している¹³⁾。

一方で、同じtype I IFNであるIFN- β_{1a} によるHAMに対する治療効果も米国から報告されている¹⁴⁾。12名のHAM患者に対するIFN- β_{1a} の漸増法による28週間にわたる投与で、末梢血におけるHTLV-1 tax mRNA発現量およびHTLV-1特異的CD8陽性細胞傷害性T細胞の減少とともに、運動機能の改善がみられたと報告されている。しかし、この治療においては上述のIFN- α の場合と異なり、末梢血HTLV-1プロウイルス量には変化

表2 HTLV-1を標的とする治療戦略

-
- 1)HTLV-1の増殖あるいは発現の抑制
 - 2)HTLV-1感染細胞の増殖の抑制
 - 3)HTLV-1感染細胞の排除
 - 4)HTLV-1の細胞間伝播の抑制
 - 5)HTLV-1特異的細胞傷害性T細胞の活性化
-

はなかったと述べられている。この点においてIFN- α との差異はみられるものの、本薬剤も抗HTLV-1効果をもっていると考えられる。

このようにHAMにおけるIFN治療は、HAMの病態形成に関与する因子の中でもっとも重要とされる末梢血におけるHTLV-1感染細胞の増加あるいはHTLV-1の高発現によって惹起されるTh1機能の活性化を是正できる可能性があり、ある意味理にかなった治療法といえる。ただし、本治療法が長期にわたる治療法として成立しうものかどうかは現時点不明である。

3. 間歇的ビタミンC大量療法

ビタミンCとして35~40mg/kgを3~5日経口投与し、2~3日休薬するという間歇投与を繰り返す治療法がマクロファージ由来の血清immunosuppressive acidic proteinレベルの減少とともに、HAM患者の運動機能を改善させたと報告されている¹⁵⁾。休薬期間を設定する理由はビタミンCを大量に服用すると、好中球減少症の副作用がでることがあるからである。しかし、大きな副作用はないようである。ビタミンCの薬理作用も多彩であるが、このマクロファージ活性化の抑制がどのようにして効果を発揮しているのかは不明である。

4. ラクトバチルス・カゼイ・シロタ株療法(ヤクルト400)

最近、自然食品によるいろいろな疾患に対する効用あるいは予防効果が注目されている。乳酸菌飲料もその中の一つである。Matsuzakiらは、10名のHAM患者において検討し、ヤクルト400の1日2回、4週間の飲用で、NK細胞の活性化とともに運動機能と排尿機能の改善がみられたと報告している¹⁶⁾。元来、HAM患者末梢血ではNK細胞の活性が低下していることが報告されているが¹⁷⁾、ヤクルト400の飲用によってその活性化が誘導されることは興味深い。ただ、どのようにしてHAMの臨床症状を改善させるのかについ

表3 これまでに報告された抗HTLV-1療法

-
- 1)インターフェロン(IFN)療法
 - ・IFN- α
 - ・IFN- β_1
 - 2)Reverse transcriptase阻害薬療法
 - ・zidovudine
 - ・lamivudine
 - ・zidovudine + lamivudine
 - 3)Humanized anti-Tac療法
 - 4)Histone deacetylase enzyme阻害薬療法
 - ・Valproate
 - 5)Prosultiamine療法
 - 6)Fucoidan療法
-

での機序は不明である。しかし、本療法はサプリメントとして長期に安全に施行できる利点をもっている。

HTLV-1を標的とした新しい治療法開発の試み

HAMはHTLV-1感染症として捉えるべきである。なぜならば、HAM発症の最大の危険因子は末梢血における高いHTLV-1プロウイルス量であるからである。したがって、HTLV-1を標的とした抗ウイルス療法としての治療戦略を考えるべきである(図1)。そして、その治療法が安全に長期に遂行できれば、HAMの根治治療につながる可能性がある。この観点に立った場合、表2に示すような標的が考えられる。前述のIFN- α および β 療法は本表中の1)あるいは2)として機能しているのかもしれない。表3に、これまでに報告されたHTLV-1あるいはHTLV-1感染細胞を減少させることを目的として行われた治療法を示す。この中でreverse transcriptase阻害薬であるzidovudineとlamivudineについては、そのcombination therapyによるランダム化二重盲検試験によって有効性を示さなかったことがすでに報告されている¹⁸⁾。ここでは最近の知見について概説したい。

1. Histone deacetylase enzyme (HDAC)阻害薬療法

これは表2の5)に相当する。Histoneのacetylationはクロマチンからの転写を活性化させ、逆に脱acetylationは不活性化させるが、この現象はhistone acetyltransferaseとhistone deacetylase (HDAC)活性のバランスによって、遺伝子発現のepigenetic

controlとして制御されている¹⁹⁾。このhistoneのacetyl化はHTLV-1発現の制御においても重要な役割を果たしている²⁰⁾。したがって、HDACの阻害はhistoneのhyperacetylationを誘導し、HTLV-1の発現を亢進させる。通常、末梢血の中ではHTLV-1プロウイルス量とHTLV-1特異的細胞傷害性T細胞活性とは平衡状態となっていると考えられているが、もしHDAC阻害剤によってHTLV-1感染細胞(潜伏感染の形をとっている細胞も含めて)中でのHTLV-1の発現が亢進すれば、HTLV-1特異的細胞傷害性T細胞の活性も亢進し、その結果HTLV-1感染細胞が減少する可能性がある。すなわち、宿主と病原体とのバランスの揺さぶりによってHAM患者末梢血からHTLV-1感染細胞を排除できるかもしれない。この“gene activation therapy”という新しい考え方に基づいて、16名のHAM患者に対してHDAC阻害薬の一つである抗てんかん薬valproate(VPA)(20mg/kg/日)の3カ月間の経口投与による臨床試験が行われた²¹⁾。その結果、末梢血HTLV-1プロウイルス量は2.3から89.3倍(平均:24倍)と劇的に減少した。これは著明に末梢血におけるHTLV-1感染細胞を減少させている数字であり、これまでの治療においてこれほどまでに減少させた治療はない。一方、臨床症状の変化についての詳しい記載はなされていないが、全例で痙縮が改善したと報告されている。しかし、この治療においては投与初期において一過性ではあるものの、HAM発症の最大の危険因子とされている末梢血HTLV-1プロウイルスが増加することであり、この点が現時点問題点として残るとはいえ、VPAは抗てんかん薬として長い歴史をもち、比較的安全に長期に使用できる薬剤であり、HAMに対する治療において新しい抗HTLV-1薬と成り得る可能性は十分にある。

2. Prosultiamine療法

これは表2の3)に相当する。HAM患者に対する抗HTLV-1療法としての別のアプローチとして、HTLV-1感染細胞のアポトーシスによる末梢血からの排除である。古くからビタミンB₁製剤としてなじみの深いprosultiamine(アリナミン®)はその構造の中にdisulfide結合をもっている。このことは、本薬剤が細胞内レドックスの破綻を

惹起し、細胞にアポトーシスを誘導できるpotentialをもっていることを意味している。確かに本薬剤によってHTLV-1感染細胞株を処理すると、c-Jun N-terminal kinase(JNK)の活性化にひき続いて、カスパーゼ8、カスパーゼ9が順次活性化され、最終的にはカスパーゼ3の活性化によりミトコンドリアを介したカスパーゼ依存性のアポトーシスが細胞株に誘導されることが明らかになった。そこで、HAM患者末梢血CD4陽性T細胞を本薬剤によって処理したところ、HTLV-1プロウイルス量がHTLV-1感染細胞のアポトーシスによって有意に減少することが明らかにされた。これらの事実を踏まえ、6名のHAM患者に対して、prosultiamine 40mg/日、14日の連日静脈内投与による臨床試験を施行した。その結果、14日という短期間の試験ではあったが、臨床的にはなんら副作用の出現なく痙縮の改善とともに、末梢血においてはHTLV-1プロウイルス量が投与前に比較して50%から70%減少した²²⁾。この事実は、prosultiamineがHTLV-1感染細胞に対して抗ウイルス薬として作用し、HAMに対する治療薬と成り得る可能性を示している。HAMの病態を考える時長期にわたる治療が必要であるが、静脈内投与では少し難がある。Prosultiamineは発売されて長い歴史をもち、安全性については十分に確認されている薬剤であり、prosultiamine経口薬による長期治療を目指して、厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の支援のもと、その臨床試験が現在進行中である。

3. Fucoidan療法

これは表2の4)に相当する。Fucoidanはモズクなどの海藻類から抽出された硫酸多糖体的一种である。元来、これらの硫酸多糖体は種々の生物学的機能をもつことで知られているが、ウイルス学的にはエンベロープウイルスの感染を阻害することが報告されている。HTLV-1の感染はfreeの形で伝播していく通常のウイルスとは異なり、生体内では感染細胞から非感染細胞へとcell to cellで感染を伝播していく²³⁾。HTLV-1に対する細胞表面上の受容体は数種類報告されているが、その中の一つにheparan sulfate proteoglycan(HSPG)がある。硫酸多糖体はpolyanionとして働き、HTLV-1のエンベロープであるgp46と

HSPGとの結合を阻止し、細胞間感染伝播を阻害することが知られている²⁴⁾。したがって、fucoidanは生体内でのHTLV-1の感染拡大を抑制し、HTLV-1プロウイルス量を減少させる可能性がある。この観点に立ちArayaらは、13名のHAM患者に対してfucoidan 6 g, 6 カ月から13カ月間連日で経口で投与し、その間、末梢血中のHTLV-1プロウイルス量の変化についてモニタリングするとともに、HTLV-1特異的CD8陽性T細胞、NK細胞、invariant NKT細胞、樹状細胞などの免疫系細胞の頻度の変化についても解析した²⁵⁾。その結果、種々の免疫系細胞には変化を与えることなく末梢血中のHTLV-1プロウイルス量は平均で42.4%減少した。この事実は、fucoidanが生体内でのHTLV-1の細胞間伝播を阻害し、HTLV-1プロウイルス量を減少させた可能性を示している、本硫酸多糖体もまたHAM治療における抗HTLV-1薬となるpotentialをもっていると考えられる。

われわれも18年ほど前、HAM患者に対して同様の硫酸多糖体であるheparinによる治療を試み、その有効性を報告している²⁶⁾。この点にかんがみ、fucoidanやheparinとは異なる硫酸多糖体であるポリ硫酸ペンタサンによる治療法開発へ向けた研究が独立行政法人科学技術振興機構[研究成果最適展開支援事業(A-STEP)フィージビリティスタディ シーズ顕在化タイプ]の支援を得て、現在進行中である。

おわりに

HTLV-1 associated myelopathy (HAM)における現在主に用いられている治療法と新しい治療法の開発に関する最近の知見について概説した。現在、本邦におけるHAM患者数は約3,600人と推計されている²⁷⁾。本疾患はhuman T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)の浸淫地域である九州地区に依然として圧倒的に多発しているものの、人の移動に伴い、最近では関東・関西といった都市部においてHTLV-1キャリアーの増加とともにHAM患者数が増加している²⁷⁾。冒頭にも述べたように、HAMはHTLV-1キャリアーのごく一部にしか発症しないものの、一度発症すればそのほとんどにおいて緩徐に進行し、日常生活動作および生活クオリティは著しく阻害される。し

たがって、少なくとも発症早期から安全にかつ長期間の投与に耐えうる治療法を考えなくてはならない。HAMは2009年4月から厚生労働省により難病として認定を受け、現在政府が進める「HTLV-1総合対策」の一環として本疾患に対する早急なる、より有効でかつ安全な治療法の開発が迫られ、われわれも含めいくつかの施設でそれに向けた新しい取り組みが始まっている。

文 献

- 1) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986; 1 : 1031-2.
- 2) 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 USA* 1999; 96 : 3848-53.
- 3) Nakamura T. HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): the role of HTLV-I-infected Th1 cells in the pathogenesis, and therapeutic strategy. *Folia Neuropathol* 2009; 47 : 182-94.
- 4) Ijichi S, Izumo S, Eiraku N, et al. An autoaggressive process against bystander tissues in HTLV-I infected individuals : a possible pathomechanism of HAM/TSP. *Med Hypotheses* 1993; 41 : 542-7.
- 5) Nakamura T, Nishiura Y, Eguchi K. Therapeutic strategies in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2009; 9 : 137-49.
- 6) 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 : 345-55.
- 7) 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* 2001; 7 : 228-34.
- 8) 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 : 1016-21.
- 9) Feng J, Misu T, Fujihara K, et al. Th₁/Th₂ balance and HTLV-I proviral load in HAM/TSP patients treated with interferon- α . *J Neuroimmunol* 2004 ; 151 : 189-94.
 - 10) Shibayama K, Nakamura T, Nagasato K, et al. Interferon-alpha treatment in HTLV-I-associated myelopathy : studies of clinical and immunological aspects. *J Neurol Sci* 1991 ; 106 : 186-92.
 - 11) Azimi N, Jacobson S, Leist T, Waldmann TA. Involvement of IL-15 in the pathogenesis of human T lymphotropic virus type I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis : implications for therapy with a monoclonal antibody directed to the IL-2/IL-15R β receptor. *J Immunol* 1999 ; 163 : 4064-72.
 - 12) Jacobson S. Immunopathogenesis of human T cell lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *J Infect Dis* 2002 ; 186 Suppl 2 : S187-92.
 - 13) 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- α therapy for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis* 2004 ; 189 : 29-40.
 - 14) Oh U, Yamano Y, Mora CA, et al. Interferon- β 1a therapy in human T-lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *Ann Neurol* 2005 ; 57 : 526-34.
 - 15) Kataoka A, Imai H, Inayoshi S, Tsuda T. Intermittent high dose vitamin C therapy in patients with HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993 ; 56 : 1213-6.
 - 16) 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-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurol Sci* 2005 ; 237 : 75-81.
 - 17) 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 : 121-8.
 - 18) Taylor GP, Goon P, Furukawa Y, et al. Zidovudine plus lamivudine in human T-lymphotropic virus type-I-associated myelopathy : a randomized trial. *Retrovirology* 2006 ; 3 : 63.
 - 19) Carey N, La Thangue NB. Histone deacetylase inhibitors : gathering pace. *Curr Opin Pharmacol* 2006 ; 6 : 369-75.
 - 20) Lu H, Pise-Masison CA, Linton R, et al. Tax relieves transcriptional repression by promoting histone deacetylase 1 release from the human T-cell leukemia virus type 1 long terminal repeat. *J Virol* 2004 ; 78 : 6735-43.
 - 21) Lezin A, Gillet N, Olindo S, et al. Histone deacetylase-mediated transcriptional activation reduces proviral loads in HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Blood* 2007 ; 110 : 3722-8.
 - 22) Nishiura Y, Nakamura T, Fukushima N, et al. Disulfide-mediated apoptosis of human T-lymphotropic virus type-I (HTLV-I)-infected cells in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Antivir Ther* 2009 ; 14 : 533-42.
 - 23) Igakura T, Stinchcombe JC, Goon PK, et al. Spread of HTLV-I between lymphocytes by virus-induced polarization of the cytoskeleton. *Science* 2003 ; 299 : 1713-6.
 - 24) Ida H, Kurata A, Eguchi K, et al. Mechanism of inhibitory effect of dextran sulfate and heparin on human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-induced syncytium formation in vitro : role of cell-to-cell contact. *Antiviral Res* 1994 ; 23 : 143-59.
 - 25) Araya N, Takahashi K, Sato T, et al. Fucoidan therapy decreases the proviral load in patients with human T-lymphotropic virus type-I-associated neurological disease. *Antivir Ther* 2011 ; 16 : 89-98.
 - 26) Nagasato K, Nakamura T, Ichinose K, et al. Heparin treatment in patients with human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy : a preliminary study. *J Neurol Sci* 1993 ; 115 : 161-8.
 - 27) 出雲周二, 松崎敏男, 久保田龍二. HAM患者の全国疫学予備調査の報告. 免疫性神経疾患に関する調査研究班・平成21年度総括・分担研究報告書. 東京: 厚生労働省; 2010. p. 103-6.

