

- termine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) proviral load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 3848–3853.
48. Sabouri, A. H., M. Saito, K. Usuku, S. N. Bajestan, M. Mahmoudi, M. Foroughipour, Z. Sabouri, Z. Abbaspour, M. E. Goharjoo, E. Khayami, et al. 2005. 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.* 86: 773–781.
49. Kurihara, K., N. Harashima, S. Hanabuchi, M. Masuda, A. Utsunomiya, R. Tanosaki, M. Tomonaga, T. Ohashi, A. Hasegawa, T. Masuda, et al. 2005. Potential immunogenicity of adult T cell leukemia cells in vivo. *Int. J. Cancer* 114: 257–267.
50. Aubert, R. D., A. O. Kamphorst, S. Sarkar, V. Vezyz, S. J. Ha, D. L. Barber, L. Ye, A. H. Sharpe, G. J. Freeman, and R. Ahmed. 2011. Antigen-specific CD4 T-cell help rescues exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 108: 21182–21187.

第4章 特異的神経感染症

ヒトT細胞白血病ウイルス1型関連脊髄症

要旨

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は、ヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) 感染に起因する、慢性進行性の両下肢痙性麻痺、感覚障害、膀胱直腸障害を呈する神経難病である。現時点で根本的治療はなく、ステロイドやインターフェロン α (IFN α) による脊髄の炎症の制御が治療の主流であるが、症状に個人差が大きく、疾患活動性を見極めた治療が重要であるため、発症早期の診断が望まれる。また近年、大都市圏でも患者数の増加が見られるため、痙性麻痺を診たときの鑑別疾患としても、頭にとどめていただきたい。

はじめに

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は、ヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) の感染者 (キャリア) の一部に発症する、進行性の脊髄障害を特徴とする神経難病である。1986年に納らにより1つの疾患単位として提唱され¹⁾、2009年度からは我が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。

疫学

HTLV-1 キャリアは全国で約110万人存在するが、その約5%に成人T細胞白血病 (ATL)、約0.3%にHAMが発症すると推定されている²⁾。感染者やHAM、ATL患者は、西日本を中心に全国に分布し、特に九州・四国・沖縄に多い。しかし最近の全国疫学調査では、全国の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ことが明らかになってきた。

●キーワード

HTLV-1
HAM

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、1986年11月より献血時の抗HTLV-1抗体のスクリーニングが開始され、以後、輸血後

発症はない。発症は中年以降の成人が多いが（平均発症年齢は40歳代）、10歳代、若年発症例も存在する。男女比は1:2と女性に多い。

診断と鑑別診断

表1 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 初期症状

- ・何となく歩きにくい、両下肢のつっぱり感、足がもつれる、つまずく、走ると転びやすい、などの歩行障害に関する症状
- ・排尿障害や便秘も、早期から自覚されることが多く、尿閉や頻尿、繰り返す膀胱炎で泌尿器科を受診し、HAMと診断されることもある
- ・まれに、持続する両下肢のしびれ感、痛みなどを早期から認めることがある

HAMは希少疾患ゆえに、発症初期の段階で鑑別にあがりにくい。HAMは早期に診断し治療介入することが重要であるため、見逃さないよう注意が必要である。症状も多彩であるため、整形外科や泌尿器科を受診する患者も多い。表1のような患者を診たら、HAMという疾患を思い浮かべ、HAMを疑ったらすぐに神経内科医への紹介を考慮して

ほしい。

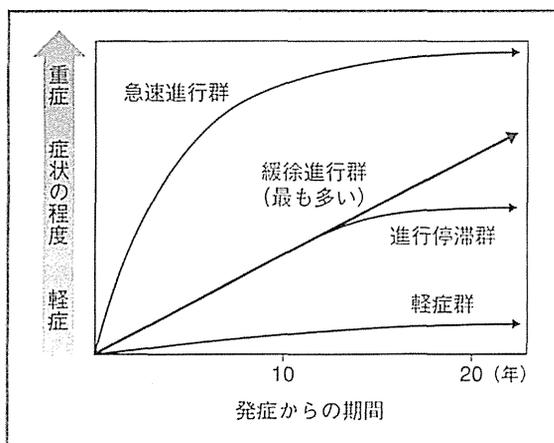
HAMの診断には、まず血清中の抗HTLV-1抗体の有無をEIA法またはPA法でスクリーニングし、陽性の場合にはウエスタンブロット法で確認、感染を確定する。感染が確認されたら髄液検査を施行し、髄液の抗HTLV-1抗体が陽性の場合、ほかのミエロパチーを来す脊髄圧迫病変、脊髄腫瘍、多発性硬化症、視神経脊髄炎などを鑑別したうえで、HAMと確定診断する³⁾。

症状・経過

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、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。感覚障害は約6割に認められ、下半身の触覚や温痛覚の低下、持続するしびれ感や痛みなどが見られるが、特に痛みを伴う場合は、QOL低下の主要な原因となる⁴⁾。

自律神経症状は高率に見られ、特に排尿困難、頻尿、便秘などの膀胱直腸障害は、病初期より見られる。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、発汗低下によるうつ熱のため、夏場に微熱、倦怠感が続き、適切な室温管理が必要となる。そのほか、

図1 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の臨床経過の特徴



男性ではインポテンツがしばしば見られる⁴⁾。

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 (Babinski sign) などの病的反射が下肢で見られる⁴⁾。

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ヶ月で歩行不能になる例も見られ (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)。このように、HAM の経過には個人差が大きく、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うえでこれらの特徴を考慮する必要がある (図 1)。

運動障害が軽度のまま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)。このように、HAM の経過には個人差が大きく、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うえでこれらの特徴を考慮する必要がある (図 1)。

病因・病態

HAM の主要な病態は、① HTLV-1 感染細胞の増加と脊髄への浸潤・活性化、② 脊髄の慢性炎症、③ 脊髄組織の破壊と変性、であると考えられる。

HAM 患者では、末梢血単核球中のプロウイルス量 (感染細胞数) が健常キャリアに比較して有意に多い⁵⁾。また、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⁶⁾。HAM 患者の脊髄は、頸髄下部から腰髄上部までびまん性の萎縮が見られ、脊髄の横断面では両側索の萎縮と変性を認める。HTLV-1 感染細胞は脊髄の小血管から脊髄実質に浸潤し、左右対称性に慢性炎症を惹起し、脊髄実質周囲の軸索・髓鞘の変性脱落を起し⁷⁾、神経を不可逆的に傷害する。HTLV-1 の感染は脊髄に浸潤した 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⁸⁾。よって、HAM 患者の脊髄では、HTLV-1 が直接神経線維を傷害するのではなく、血液中から脊髄へ浸潤した HTLV-1 感染 T 細胞が、細胞免疫学的機序に

より脊髄に慢性炎症を起し、神経細胞を障害していると推測される。

検査

HAM 患者では、血清中の可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R) 濃度が高いことが多く、末梢レベルでのウイルスに起因する免疫応答の亢進を非特異的に反映しているものと考えられる。髄液検査では、軽度の細胞数、タンパク、IgG の増加が見られることがあり、急速進行例では高い値を示す傾向がある⁹⁾。髄液所見は脊髄での炎症の程度を把握するうえで極めて重要であるが、これらの一般的な検査項目では感度が低く、炎症が存在して症状が進行性であっても、これらの値が正常範囲内にとどまることがある。現時点では、髄液中のネオプテリン濃度 (保険未承認であるが外注検査可能) が感度に優れており、重症度との相関性が高く⁹⁾、HAM の疾患活動性や治療効果の把握に有用である。末梢血単核球中のプロウイルス量は、ウイルス感染症としての制御の指標となる。疾患活動性との相関は、髄液の炎症所見ほど強くないが、HAM 患者の長期予後との相関性が疫学的に証明されており¹⁰⁾、将来、HTLV-1 感染細胞の制御治療薬が出現した場合、重要なバイオマーカーとなることが考えられる。

画像診断では MRI で、胸髄を中心にびまん性に萎縮した像が得られ、局所性病変は一般的には見られないが、発症後間もない症例で頸髄や胸髄でのびまん性の腫大や T2 強調画像での髄内の強信号像が報告されている¹¹⁾。

治療と予後

1. 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。できるだけ発症早期に、将来重症化する可能性があるかないかの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。

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であるため、その治療には、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。しかし、現時点で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 (IFN α) による治療が主である。現時点で HAM の根本的治療法はなく、機能予後は不良である。また、まれではあるが、経過中に ATL を発症する例があり、末梢血異常リンパ球の出現や血清 sIL-2R 濃度の著明な増加、リンパ節腫脹などに注意して、観察することが必要である。

2. HAM の病勢に応じた治療戦略

発症後数ヵ月単位で階段昇降や歩行に補助が必要となるような急速進行例は、髄液の細胞数やネオプテリンも高く、比較的強い治療が初期に必要となる場合が多く、ステロイドパルス療法とその後のステロイド内服療法が有効の場合がある。治療には window of opportunity が存在し、治療によって改善が見込める時期を逃さないことが求められる。また、症状が緩徐に進行し、髄液所見が炎症活動期と判断される慢性進行例では、ステロイド少量内服や IFN α 療法が有効の場合が多い。ほとんど進行が認められず髄液所見もおとなしい（髄液ネオプテリン濃度 5 pmol/ml 以下）安定例は、これら治療薬の必要性に乏しく、排尿・排便障害や瘻性に対する対症療法や継続的なりハビリテーションをしながら、経過観察が推奨される。

ステロイド治療は、プレドニゾン (PSL) が HAM に対する有効率および即効性に優れている。しかし、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のおそれがあるので、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、PSL 治療によりウイルス量が増加することはない。IFN α は、現在 HAM に対する保険承認を得ている唯一の薬剤であり、抗ウイルス作用と免疫調整作用を合わせ持つが、PSL に比較して抗炎症効果・即効性に乏しく、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。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。

HAM の治療の最終目標は、長期予後の改善である。PSL も IFN α も長期予後改善効果に関するエビデンスに乏しく、PSL や IFN α 注射療法も副作用などにより長期治療継続は困難で、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。最近、ATLにおいて抗ケモカイン受容体4 (CCR4) 抗体療法が保険承認されており、CCR4はHAMにおける感染細胞のマーカーとしても有用であるので¹²⁾、HAMへの応用など、今後の研究に注目したい。

3. 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テーションや、痙性や疼痛に対する抗痙縮薬や中枢性鎮痛薬の投与など、HAMの諸症状に対する対症療法は、日常生活動作 (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。

山野 嘉久

文献

- 1) Osame M, et al: HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1 (8488): 1031-1032, 1986.
- 2) Kaplan JE, 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.
- 3) World Health Organization (WHO): Human T lymphotropic virus type 1, HTLV-I. *Wkly Epidemiol Rec* 64: 382-383, 1989.
- 4) Nakagawa M, et al: HTLV-I-associated myelopathy: Analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1 (1): 50-61, 1995.
- 5) Nagai M, et al: Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: High proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 4 (6): 586-593, 1998.
- 6) Jacobson S: Immunopathogenesis of human T cell lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *J Infect Dis* 186: S187-192, 2002.
- 7) Izumo, S, et al: HTLV-I-associated myelopathy. *Neuropathology* 20: S65-S68, 2000.
- 8) Matsuoka E, et al: Perivascular T cells are infected with HTLV-I in the spinal cord lesions with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: Double staining of immunohistochemistry and polymerase chain reaction in situ hybridization. *Acta Neuropathol* 96 (4): 340-346, 1998.
- 9) Sato T, et al: CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis* 7 (10): e2479, 2013.
- 10) Olindo S, et al: HTLV-I proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *J Neurol Sci* 237: 53-59, 2005.
- 11) Umehara, F, et al: Abnormalities of spinal

特集

ATL/HTLV-1研究の最近の進展

HTLV-1関連脊髄症(HAM)に対する分子標的治療薬開発の現状と将来*

新谷 奈津美**
山 野 嘉 久**

Key Words : HTLV-1, HTLV-1-associated myelopathy (HAM), CCR4, CXCL10

はじめに

ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)の感染者は本邦で約108万人存在し、その一部に発症するHTLV-1関連脊髄症(HAM)は、進行性の慢性対麻痺を特徴とする疾病で、有効な治療法がなく患者の生活の質(QOL)は大きく損われており、アンメットニーズの高い、きわめて深刻な難治性希少疾患である。このためHAMは、国の難治性疾患克服研究事業の対象疾患(難病)に認定されている。現在、HAMの治療はステロイドやインターフェロン α が主に使用されているが、これら薬剤は効果が不十分で、また副作用の問題もあり継続が困難である場合が多く、HAM患者の機能予後はきわめて不良であるのが現状で、より効果や長期忍容性に優れ、患者の長期予後の改善に結びつく画期的な新規治療薬開発の要望が強い。

これまでの研究により、HAMの主な病態は、HTLV-1感染細胞の増加や活性化が引き金となって脊髄に慢性炎症が成立し、神経組織の不可逆的な損傷をひき起こすものと考えられている。そのためHAMの新薬開発は感染細胞や炎症を制

御する治療薬の開発を目指して進められてきた。

近年、HAMの分子病態解明に伴い、ケモカイン受容体CC chemokine receptor 4(CCR4)がHTLV-1感染細胞に対する特異的な治療標的分子となりうる事が明らかとなり、臨床試験が実施されるまでに発展した。また、脊髄病巣でのアストロサイトから過剰産生されるケモカインCXC motif ligand 10(CXCL10)が、炎症の慢性化において主要な役割を果たしていることが明らかとなってきている。本稿では、HAMの分子レベルでの病態解明に関連する基礎研究やバイオマーカー研究の成果を踏まえた、新薬開発の現状や今後の展望について概説する。

HAMの特徴

HAMは、1986年にOsameらにより一つの疾患単位として提唱された¹⁾。日本では、HTLV-1感染者の生涯において約0.3%の確立で発症すると推定されており、最近の疫学調査では、全国の患者数は約3,600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と報告されている。その主病態は、HTLV-1感染細胞に起因した脊髄での慢性炎症による神経組織障害である。すなわち、HTLV-1感染細胞が脊髄へ遊走して炎症反応が惹起されると、炎症細胞が病変部へリクルートされることで炎症の慢性化が成立し、病変部

* The current and future approaches to the development of molecular targeted therapy for HTLV-1-associated myelopathy (HAM).

** Natsumi ARAYA, Ph.D. & 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 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 216-8512, JAPAN

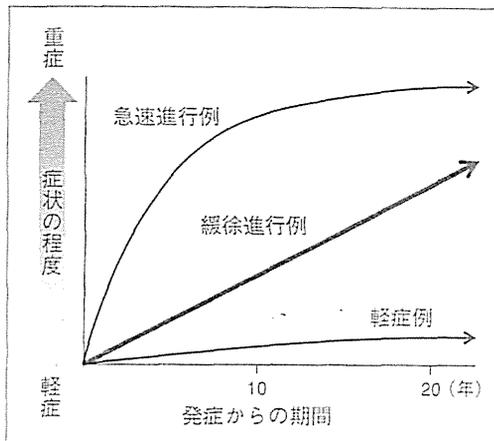


図1 HAMの臨床経過の特徴

でのサイトカインや細胞傷害性T細胞の作用により周辺の神経組織が破壊されることで変性が生じると考えられている²⁾。その結果、HAMの初期症状として歩行の違和感、足のもつれ、走ると転びやすい、足のしびれ、頻尿などがあらわれ、その後多くは進行し、歩行困難、極度の頻尿、尿閉、高度の便秘、時に両下肢の疼痛などが出現し、徐々に日常生活が困難になっていく。さらに、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³⁾⁴⁾。

HAMの自然史は(図1参照)、多くの患者では歩行障害などが10年単位で緩徐に進行する経過を示す(緩徐進行例)。また、発症して急速に症状が進行し、発症から2年以内に歩行不能となる比較的急速な進行を示す例(急速進行例)もある。一方で、数十年の経過においてほとんど進行せず軽症の状態を持続する例も認められる(軽症例)。このようにHAM患者の経過(進行度)には個人差が大きいという特徴があり、診療の際には経過や疾患活動性を踏まえた治療の実施が望まれる。

HAMのバイオマーカー

上述のようにHAMの臨床症状の進行度にはバリエーションがあることから、患者個人に応じた適切な治療を提供するためには、予後予測や疾患活動性の評価、経過のモニタリングや治療効果の判定等を可能にするバイオマーカーが

必要とされる。またHAMに対する新薬開発を実現するためには、その有効性を証明する検証的臨床試験の実施が必要となるが、HAMの経過は一般に数十年と長い間、治療の最終目標(true end point)である長期予後の改善を対象に臨床試験を実施することは非現実的であり、true end pointと統計学的に相関し、かつ定量性の高いsurrogate marker(代替マーカー)を決定し、その改善を代替エンドポイントとした臨床試験の実施が望まれる。しかしながら、HAMにおいてsurrogate markerは確立しておらず、その開発に向けた研究推進の必要性が高い。

Surrogate markerの候補は、まず病気の進行度と相関するマーカー(prognostic marker)として証明される必要がある⁵⁾。これまでHAMにおいて進行度や長期予後との相関性が報告されているバイオマーカーとしては、末梢血HTLV-1プロウイルス量⁶⁾、髄液/血液HTLV-1プロウイルス量比⁷⁾がある。さらに最近われわれは、治療介入歴のないHAM患者において26種類のバイオマーカー候補分子を定量的に測定し、症状進行群と非進行群で比較検討したところ、髄液のCXCL10、CXCL9、ネオプテリンの濃度が、進行度とより強く相関することを明らかにし、またこれら髄液の炎症マーカーのレベルは末梢血プロウイルス量と相関することを示した⁸⁾。これらの報告は、HAMの長期予後を真に改善するためには、HTLV-1感染細胞数ならびに脊髄での炎症レベルを、症状が進行しない患者群のレベルにまで制御できる治療薬の開発が必要であることを示唆している。さらにこれらのマーカーは、HAMのprognostic markerやsurrogate markerの有望な候補であり、その検証と確立を目指した前向きな多施設共同によるオミックス解析も含めた長期的な研究の実施がきわめて重要な課題である。

HAMにおける感染細胞の特徴

最近、HAM患者においてHTLV-1感染細胞が非常にユニークな特徴を有することが判明してきた。HTLV-1は、免疫の司令塔であるCD4⁺ヘルパーT(Th)細胞に持続感染するが、このTh細胞はナイーブT細胞からTh1、Th2、Th17、制御性T細胞(Treg)などのThサブセットに分化し、

それぞれ特徴的な転写因子やサイトカイン、ケモカイン受容体を発現している。通常、これらのThサブセットはバランスを保って存在しているが、そのバランスに破綻が生じると宿主に免疫異常が引き起こされると考えられており、近年、このバランス破綻にTh細胞の分化異常の重要性が注目されている⁹⁾。これに関連して、われわれはHAMにおけるHTLV-1感染細胞が主にTregやTh2細胞に発現するケモカイン受容体CCR4陽性のCD4⁺T細胞であり、興味深いことにHAMの末梢血CCR4⁺CD4⁺T細胞は、炎症性サイトカインIFN- γ を産生するTh1細胞様の異常細胞に変化し増加していることを示した¹⁰⁾。また、HTLV-1由来の機能遺伝子であるtaxやHBZの発現がTregの免疫制御機能の低下を誘導することが報告されている¹¹⁾¹²⁾。このようにHAM患者におけるCCR4⁺CD4⁺T細胞は、HTLV-1感染によって機能的な異常を伴って増加しており、Thバランスにも影響を与え、HAM病態形成に重要な役割を果たしていることが示唆されている。

HAMにおける炎症の慢性化機構

HAM脊髄病巣の病理所見では、小血管周囲の炎症細胞の浸潤やIFN- γ などの炎症性サイトカインの発現を認め、持続的な炎症が起こっていることが示されてきた¹³⁾。さらに、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¹⁴⁾。以上から、HAMの脊髄病巣ではHTLV-1感染T細胞に起因する慢性炎症が存在すると考えられているが、その炎症の形成および慢性化機構については不明であった。

最近、われわれはHAM患者脊髄における炎症の慢性化が脊髄局所での病的なケモカイン産生を軸とする炎症のポジティブフィードバックループに起因するという仮説を立て、HAMの病態の主軸となるケモカインの同定を試みた¹⁵⁾。その結果、HAM患者髄液中で高値を示した炎症性ケモカインの中で、Th1細胞に発現するCXCR3のリガンドであるCXCL10のみが、血清中よりも髄液中で高い濃度勾配を示し、髄液CXCL10濃度は髄液細胞数と相関していた。また、HAM患者の髄液

や脊髄病巣には、CXCR3を発現する細胞(主にCD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞)が多数を占めており、CXCL10によりCXCR3陽性細胞が優先的に脊髄に遊走していることが示された。さらに、CXCL10により遊走するCXCR3⁺CD4⁺T細胞は、その一部にHTLV-1感染を認め、HTLV-1感染細胞の脊髄への遊走にもCXCL10が重要な役割を果たしていることが示唆された。また、患者脊髄病巣部におけるCXCL10の主な産生細胞はアストロサイトであることが判明し、アストロサイトは患者由来CD4⁺T細胞からのIFN- γ 産生によりCXCL10を過剰産生することが示された。以上より、HAMの脊髄病巣では浸潤したHTLV-1感染細胞から産生されるIFN- γ によってアストロサイトからのCXCL10産生を刺激し、そのCXCL10はCXCR3陽性の感染CD4⁺T細胞やCD8⁺T細胞などの炎症細胞の脊髄への遊走を促し、それらの細胞がIFN- γ を産生してアストロサイトからのさらなるCXCL10産生を刺激するという、炎症のポジティブフィードバックループ(IFN- γ CXCL10-CXCR3ループ)の形成が炎症の慢性化機構の主軸であり、HAMの脊髄病巣の形成・維持に重要な役割を果たしていると考えられる(図2)¹⁵⁾。

HAMに対する抗CCR4抗体療法の開発

上述したようなこれまでのHAMの病態研究や臨床的なデータから、HAM患者においてHTLV-1感染細胞の劇的な低下とその維持を実現することは、病態ならびに長期予後の改善につながることを予想され、HAMにおいて感染細胞を標的とした薬剤開発の必要性が高い。そのためこれまで世界中の研究者がHAMに対する抗ウイルス療法の開発を試みてきた。逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬などはin vitroでの感染阻害作用が示され、実際にHAM患者を対象として臨床試験が実施されたが、ウイルス量の減少効果はまったく得られず、治療効果に乏しかった¹⁶⁾¹⁷⁾。HTLV-1は、エイズウイルスや肝炎ウイルスなどとは異なり転写レベルが低いため血清中にウイルスが存在せず、また感染細胞はオリゴクローナルな集団を形成する特徴を有している¹⁸⁾¹⁹⁾。ウイルス量の制御には異なった戦略、たとえば感染細胞を特異的に攻撃・死滅させる

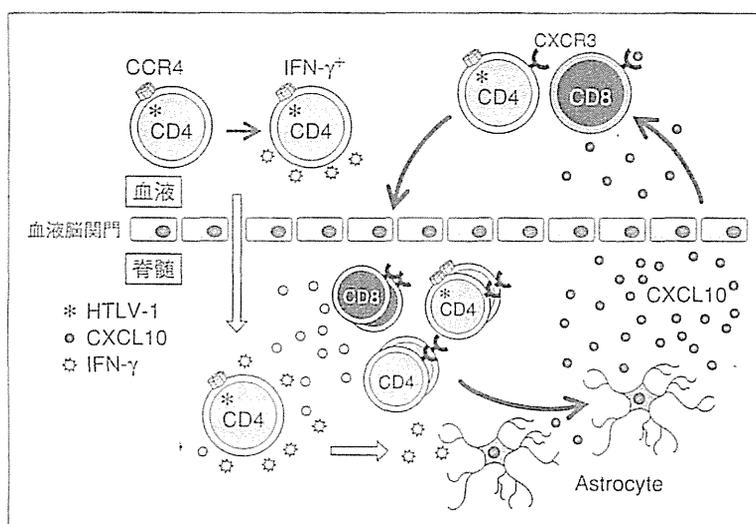


図2 HAM感染細胞を起因とした炎症のポジティブフィードバックループ

抗体療法などの開発が必要と考えられる。

そこでわれわれは、HAM患者においてHTLV-1が主にCCR4陽性T細胞に感染し、その細胞機能が炎症促進的になっていると報告したことなどを踏まえ¹⁰⁾、CCR4抗原を標的として抗体依存性細胞障害活性を示すヒト化抗CCR4抗体製剤mogamulizumab(KW-0761)に着目して研究を進めた。KW-0761はわが国で開発され、HTLV-1感染者より発症する成人T細胞白血病・リンパ腫(ATLL)の治療薬として最近承認された薬剤である。われわれはKW-0761を用いて、HAM患者の血液・髄液由来細胞における感染細胞殺傷効果、自発的細胞増殖抑制効果、炎症性サイトカイン産生抑制効果等を証明し、CCR4がHAMの有用な治療標的分子であることを示した²⁰⁾。さらに、これまでのKW-0761を用いた他の治験において、健康成人やATL等患者に対する安全性が確認されており、またATL患者におけるCCR4陽性ATL細胞の劇的な減少効果が示されていることから²¹⁾²²⁾、KW-0761は、HAMに対する安全かつ有効な治療薬になりうると考えられた。そこで、KW-0761のHAMに対する医師主導治験の実施を計画した。試験デザインは、HAMが希少難病であることを踏まえ、できるだけ早期に新薬承認がなされるよう、第I/IIa相試験と工夫した。治験プロトコルの内容は、対象を既存治療で効果不十分なHAM患者とし、主要評価項目は安全性で、用量制限

毒性の発現状況に基づき、最大耐用量を明らかにし、同時に薬物動態について検討する。また副次的に、抗感染細胞効果や歩行時間の非増悪期間などを検討して有効性を探索する。すでに治験プロトコルに関して医薬品医療機器総合機構(PMDA)の対面助言を終了しており、厚生労働省科学研究費補助金の助成のもと、2013年12月から治験を開始した。今回実施するKW-0761の治験が成功すれば、これまで有効な治療法が確立していない神経難病であるHAMの長期予後改善に結びつく、日本発の革新的な治療薬の創出につながり、HAMの治療にパラダイムシフトをもたらすことが期待される。

おわりに

HAMは長期にわたり障害を強いられる疾患で、患者の苦痛は大変深刻であり、一刻も早い有効な治療法の開発が切望されている。HAMのこれまでの研究により、感染細胞を標的とした薬剤開発はHAMの根本的な治療薬となることが期待されてきたが、これまで実現されなかった。ところが、近年の分子レベルでの病態解明やわが国の研究者によるバイオテクノロジー技術の進展などにより、その実現の可能性を探る臨床試験実施の機会が得られる段階にまで発展してきている。HAMは慢性炎症性疾患であるので、薬剤開発においては、安全性や長期忍容性などを

十分に配慮することが求められる。現状では、抗CCR4抗体製剤がHTLV-1感染細胞の劇的な減少を期待できる唯一の薬剤であるので、安全に治療可能な用量や用法などの決定に向け、慎重かつ綿密な臨床試験の実施を重ね、有用なエビデンスを蓄積していくことが重要と考える。

近年ではHAMの治療標的と成りうる細胞や分子の理解が進んできており、今後、新薬につながる成果がさらに得られることが期待される。また、ウイルス感染症と脊髄の慢性炎症の制御が、当面のHAM治療の達成すべき課題であるが、最近注目を集めている再生医療の応用も必要と考えられる。HAM患者は世界中に存在するが、先進国の中で患者数が多いのは日本のみであり、HAMの新薬開発研究におけるわが国の役割は大きい。

文 献

- 1) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986 ; 1 : 1031.
- 2) Yamano Y, Sato T, Ando H, et al. [The current and future approaches to the treatment of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP)]. *Nihon Rinsho* 2012 ; 70 : 705. Japanese.
- 3) 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.
- 4) Martin F, Fedina A, Youshya S, et al. A 15-year prospective longitudinal study of disease progression in patients with HTLV-1 associated myelopathy in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 ; 81 : 1336.
- 5) Buyse M, Sargent DJ, Grothey A, et al. Biomarkers and surrogate end points—the challenge of statistical validation. *Nat Rev Clin Oncol* 2010 ; 7 : 309.
- 6) Olindo S, Lezin A, Cabre P, et al. HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients : a marker of disease progression. *J Neurol Sci* 2005 ; 237 : 53.
- 7) 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* 2003 ; 9 : 29.
- 8) Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, et al. CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2013 ; 7 : e2479.
- 9) Zhou X, Bailey-Bucktrout SL, Jeker LT, et al. Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells in vivo. *Nat Immunol* 2009 ; 10 : 1000.
- 10) Yamano Y, Araya N, Sato T, et al. Abnormally high levels of virus-infected IFN-gamma⁺ CCR4⁺ CD4⁺ CD25⁺ T cells in a retrovirus-associated neuro-inflammatory disorder. *PLoS One* 2009 ; 4 : e6517.
- 11) 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.
- 12) Yamamoto-Taguchi N, Satou Y, Miyazato P, et al. HTLV-1 bZIP Factor Induces Inflammation through Labile Foxp3 Expression. *PLoS Pathog* 2013 ; 9 : e1003630.
- 13) Izumo S, Umehara F, Osame M. HTLV-I-associated myelopathy. *Neuropathology* 2000 ; 20 : S65.
- 14) 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.
- 15) Ando H, Sato T, Tomaru U, et al. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain* 2013 ; 136 : 2876.
- 16) Taylor GP, Goon P, Furukawa Y, et al. Zidovudine plus lamivudine in Human T-Lymphotropic Virus type-I-associated myelopathy : a randomised trial. *Retrovirology* 2006 ; 3 : 63.
- 17) Macchi B, Balestrieri E, Ascolani A, et al. Suscepti-

- bility of primary HTLV-1 isolates from patients with HTLV-1-associated myelopathy to reverse transcriptase inhibitors. *Viruses* 2011 ; 3 : 469.
- 18) Wattel E, Vartanian JP, Pannetier C, et al. Clonal expansion of human T-cell leukemia virus type I-infected cells in asymptomatic and symptomatic carriers without malignancy. *J Virol* 1995 ; 69 : 2863.
- 19) Cavrois M, Leclercq I, Gout O, et al. Persistent oligoclonal expansion of human T-cell leukemia virus type 1-infected circulating cells in patients with Tropical spastic paraparesis/HTLV-1 associated myelopathy. *Oncogene* 1998 ; 17 : 77.
- 20) 国際出願番号 : PCT/JP2013/068296, 発明者 : 山野嘉久. A THERAPEUTIC METHOD AND MEDICAMENT FOR HTLV-1 ASSOCIATED MYELOPATHY (HAM). 国際出願日 : 2013年7月3日.
- 21) Yamamoto K, Utsunomiya A, Tobinai K, et al. Phase I study of KW-0761, a defucosylated humanized anti-CCR4 antibody, in relapsed patients with adult T-cell leukemia-lymphoma and peripheral T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 1591.
- 22) Ishida T, Joh T, Uike N, et al. Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma : a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 837.

* * *

希少な慢性進行性の神経難病HAMにおける治療有効性評価モデルの探索

Search for a model of drug efficacy for a rare chronic progressive neurological disease HAM



山野 嘉久

Yoshihisa Yamano

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

Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine

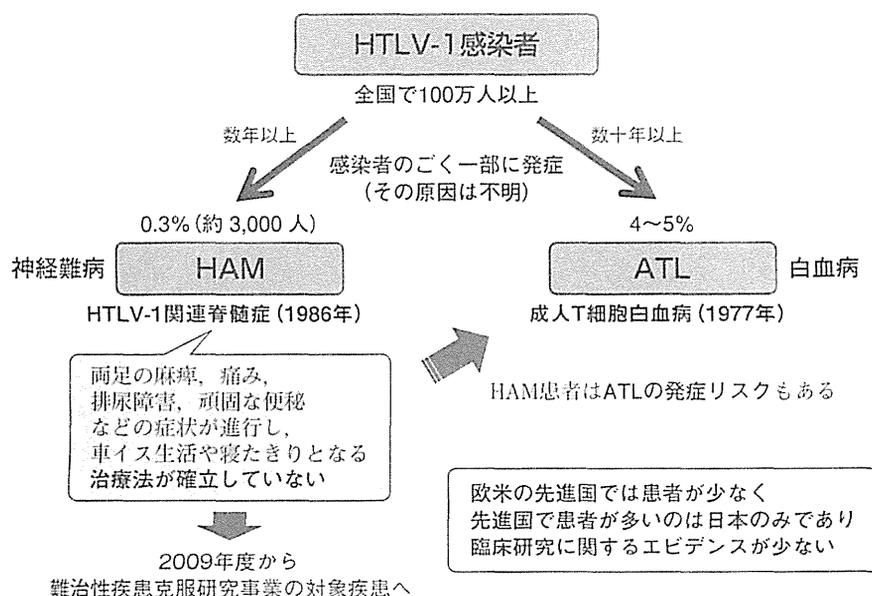
1. HAMとは

我々は希少難病、特に希少神経難病をターゲットに研究を進めています。臨床試験に取り組んでおられる先生方とより交流を深め、一緒に治療薬を開発していただけることを望んでいます。本日はHAM (HTLV-1 Associated Myelopathy : HTLV-1 関連脊髄症) という希少神経難病についての治療

効果評価指標の確立に向けた研究の内容を紹介させていただきます。HAMは、rareでchronicという難しい疾患です。

まず、HAMとはHTLV-1感染者の一部に発症する神経難病です (Fig. 1)。HTLV-1とは、ヒトのT細胞に白血病を起こすウイルス1型 (Human T-cell Leukemia Virus type-1) のことで、世界共通でHTLV-1と呼ばれています。日本には100万人以上の感染者があり、すなわち約100人に1人

Fig. 1 HTLV-1関連脊髄症 (HAM) とは



が感染しています。HTLV-1の感染者は、その約0.3%にHAMを発症します。日本には約3,000人のHAM患者がいるといわれています。

このウイルスは感染者の4～5%に致死的な成人T細胞白血病（Adult T-cell Leukemia：ATL）を引き起こし、残念ながらATLの治療法は確立されていません。一方、HAMは脊髄が傷害されるので両足の麻痺、痛み、排尿障害、頑固な便秘などの症状が進行し、重症な方は車イス生活や寝たきりになる病気です。残念ながらHAMも治療法が確立されておらず、2009年に国の難病に指定されています。

HTLV-1感染症やHAMは欧米の先進国で感染者、患者が少ないという特徴があります。先進国で患者が多いのは日本のみで、欧米での臨床研究に関するエビデンスがとても少ないことが、他の難病と比較してこの病気の研究が進展しにくい大きな原因の1つとなっています。したがって、日本で積極的に取り組むことが強く求められています。

2. HAMのバイオマーカー

HAMの治療は、その臨床経過や疾患活動性を踏まえて治療戦略を考える必要があると思われま（Fig. 2）。HAM患者の経過は様々という特徴があるので、できるだけ早く疾患活動性を判定し、経過や疾患活動性に応じた治療を実施することが望まれます。重要なことは、治療の最終目標が長期予後の改善であることを認識することで、これを見据えた治療戦略が必要です。そのためには、長期予後や経過と相関するバイオマーカーの情報が必要です。そして、経過や疾患活動性に応じた治療成績に関するエビデンスを作ることがさらに必要と思います。

今日のセッションのテーマはサロゲートエンドポイントですので、HAMのサロゲートエンドポイントについて考えてみたいと思います（Fig. 3）。希少難病であるHAMでは、まだサロゲートエンドポイントが確立されていませんが、これからど

Fig. 2 HAMの経過の特徴を踏まえた治療の考え方（案）

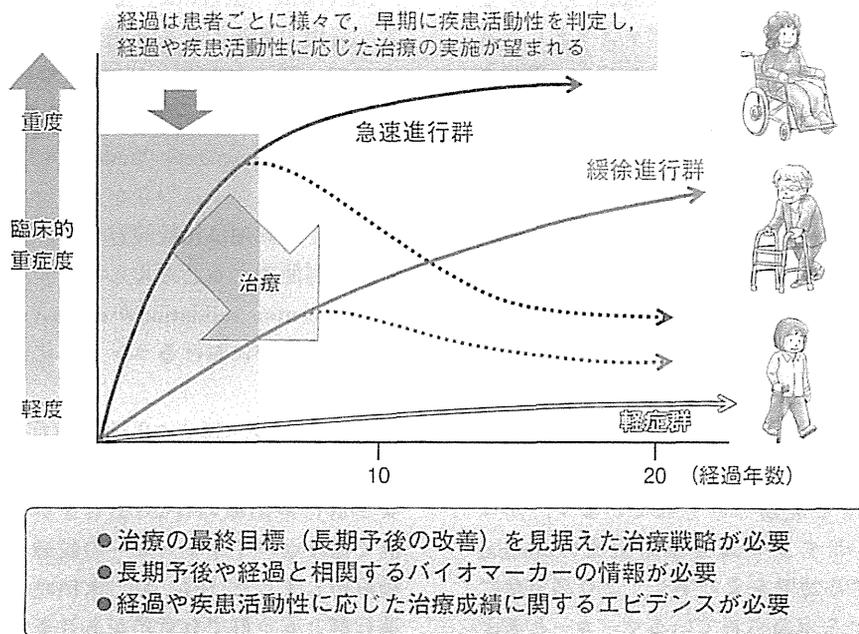
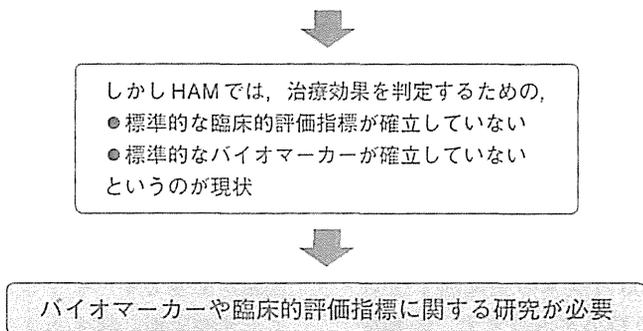


Fig. 3 HAMにおける治療効果判定方法に関する課題

HAMは、歩行障害などが数十年かけて緩徐に進行し最終的に歩行不能となるので治療の最終目標（最終エンドポイント）は、長期予後の改善。しかし、このエンドポイントを対象に臨床試験をデザインすることは非現実的であるため、最終エンドポイントと統計学的に相関し、かつ定量性の高いsurrogate markerを決定し、その改善を代替エンドポイントとした試験の実施が理想的。



のようにして確立していくのか、今日は特にバイオマーカーに焦点をあててお話しします。HAMは、歩行障害などが数十年かけて緩徐に進行し、最終的に歩行不能となりますので、治療の最終目標、true endpointは長期予後の改善です。しかし、これを標的に臨床試験をデザインすることは非現実的ですが、したがって、true endpointと統計学的に相関し、かつ定量性の高いsurrogate markerを決定し、その改善を代替エンドポイントとした試験の実施が求められます。しかしながら、現時点では治療効果を判定するための標準的な臨床的評価指標すら確立しておらず、標準的なバイオマーカーも確立していないのが現状であり、バイオマーカーや臨床的評価指標に関する研究をしっかりと進めていかなければならないのです。

今日は、そのための取り組みを紹介します。バイオマーカーには、prognostic biomarkerとpredictive biomarker、そしてサロゲートエンドポイントがあります。Prognostic biomarkerは予後を予測する因子、predictive biomarkerは治療効果を予測する因子と定義づけられています。サロゲートエンドポイントは実験的治療のclinical endpointに対する効果をより早く、より高感度に評価できることを求められているマーカーと考え

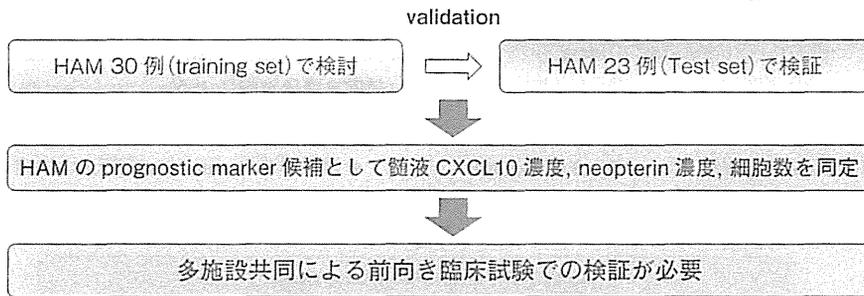
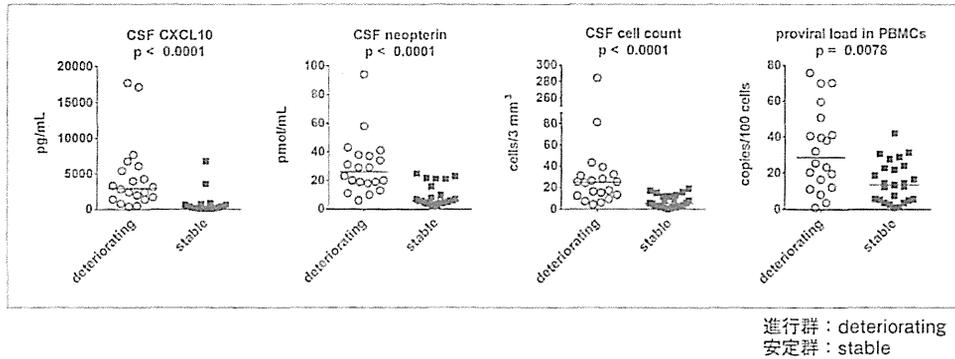
られています。

サロゲートエンドポイントはtrue endpointが予測可能でないといけません。Surrogate markerに対する治療効果がtrue endpointに対する効果と相関していることを示さないとはいけません。同定と並行し、臨床試験を通し、きちんと証明する作業が必要になります。

Surrogate markerは、まずprognostic markerとして有用であることを証明することが求められますので、我々は最近、HAMについて、candidate prognostic biomarkerをみつける取り組みを進めています。Prognostic biomarkerは将来サロゲートエンドポイントにつながるマーカーと思われませんが、その候補は比較的容易に、後ろ向き研究でも同定可能であると考えられます。しかしその後multicenter validationかcross-validationが必要で、臨床試験におけるランダム化前向き試験が必要です。

最近我々は、過去4年間で重症度が3 grade以上悪化する進行群と1 grade以下しか悪化しない安定群に無治療のHAM患者を群分けし、この2群で様々なバイオマーカーの候補となる分子を比較解析しました (Fig. 4)。末梢血のウイルス量は進行群と安定群で有意差がありましたが、もっと

Fig. 4 HAMの prognostic biomarker 候補の同定



Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, Araya N, Yagishita N, Ando H, Yamauchi J, Inoue E, Ueno T, Hasegawa Y, Nishioka K, Nakajima T, Jacobson S, Izumo S, Yamano Y. CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013; 7(10): e2479.

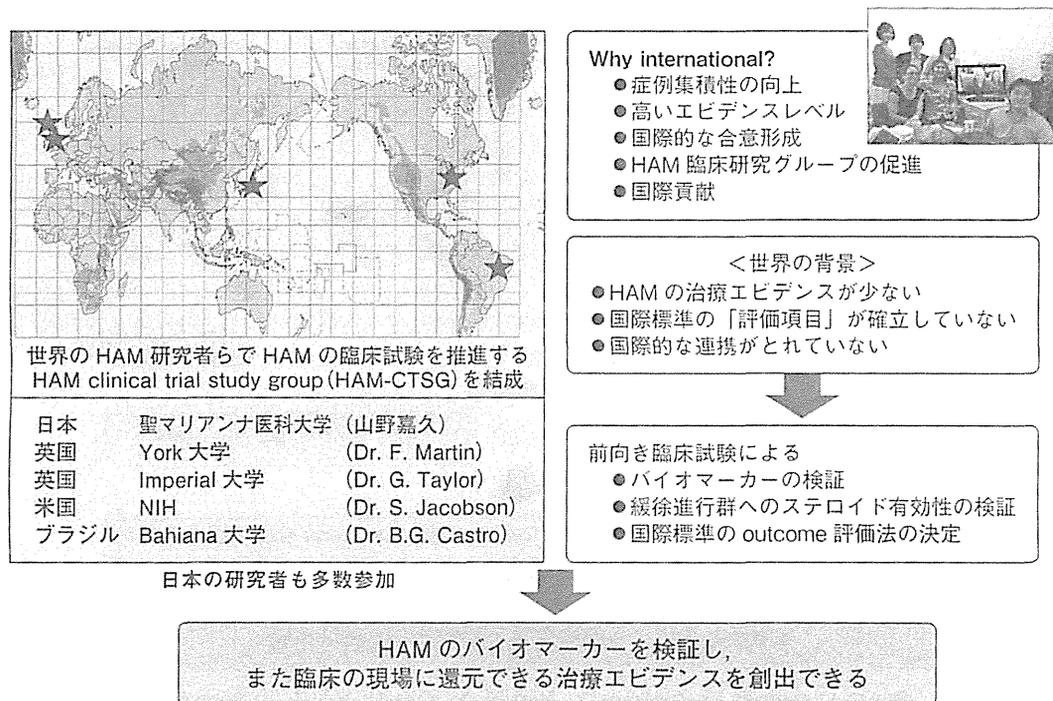
高い有意差があったのは、髄液中のCXCL10 (C-X-C motif chemokine 10) という chemokine 濃度と neopterin 濃度、そして細胞数でした。ただし、細胞数は感度が低いことが判明しています (data not shown)。この髄液CXCL10濃度と neopterin 濃度がよい prognostic marker であることを、無治療30例の training set で証明し、さらに、引き続き来院した異なる23例の無治療HAM患者で検証して、全く同じ結果が出ていますので、かなり信頼性の高い結果であることが示されました。

3. HAMの国際共同臨床研究チーム

このように retrospective study で、candidate prognostic marker を同定しましたが、次に、多施設による前向き臨床試験での検証が必要になってきます。そこで我々は、国際共同臨床研究チームを結成しています (Fig. 5)。アメリカの NIH (National

Institutes of Health)、イギリス、ブラジル、日本の研究者が参加し、clinical trial を推進する HAM clinical trial study group (HAM-CTSG) を結成しています。国際共同で実施することによって高いエビデンスレベルが得られます。しかも前向きの臨床試験によってバイオマーカーや治療効果を検討し、国際的なコンセンサスを得ていこうと考えています。そしてこの結果は、臨床現場に還元できる重要なエビデンスを創出できるのではないかと考えています。サロゲートエンドポイントは true endpoint が予測可能でないといけません。すなわち、surrogate marker に対する治療効果が true endpoint に対する効果と相関していることを示さないといけませんので、多施設の前向き臨床試験をこのようなコンソーシアムで複数実施していくことによって、HAMのサロゲートエンドポイントの確立に向けて研究を進めていきたいと考えています。

Fig. 5 HAMの国際共同臨床研究チームを結成



* * *

慢性型 ATL の自然寛解後に HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) を発症した症例

宇都宮 與^{*1)}・山野 嘉久^{*2)}

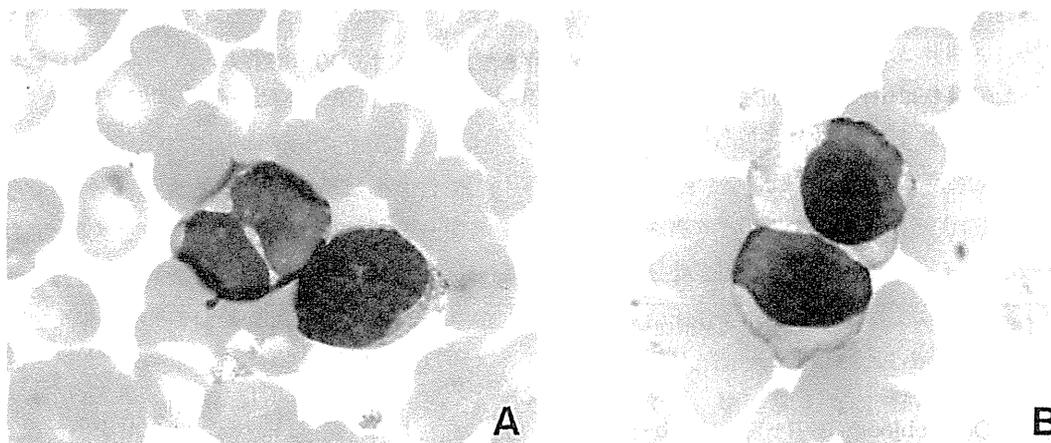


写真 末梢血塗抹標本 (メイギムザ染色, $\times 1,000$)

A: 核に切れ込みを有する異常リンパ球 (左) とクロマチンの凝集を認める異常リンパ球 (右)。B: 胞体の広い正常大リンパ球。
(筆者提供)

はじめに

成人 T 細胞白血病-リンパ腫 (adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL) は、ヒト T リンパ球向性ウイルス I 型 (human T-lymphotropic virus type I: HTLV-1) が原因で発症する末梢性 T 細胞腫瘍である¹⁻³⁾。HTLV-1 が原因で発症する疾患は、ATL 以外の HTLV-1 関連疾患も存在し、免疫機序による慢性炎症性疾患である HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM) が代表的なものである^{4, 5)}。興

味深いことに、ATL と HAM における宿主の免疫応答は対照的であり、例えば HTLV-1 感染細胞に対する細胞傷害性 T 細胞 (cytotoxic T-cell: CTL) の免疫応答は一般的に ATL で低く、HAM では高い⁶⁾。これまでこのような対照的な両疾患が合併することは稀であるとされてきたが、HAM 患者において経過中に ATL を合併する症例報告は存在する^{7, 8)}。今回、古い症例であるが、慢性型 ATL が自然寛解した後、HAM を発症したと思われる非常に貴重な症例を経験したので報告する。

* Utsunomiya Atae, Yamano Yoshihisa

¹⁾ 公益財団法人慈愛会 今村病院分院 院長 ²⁾ 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 部門長

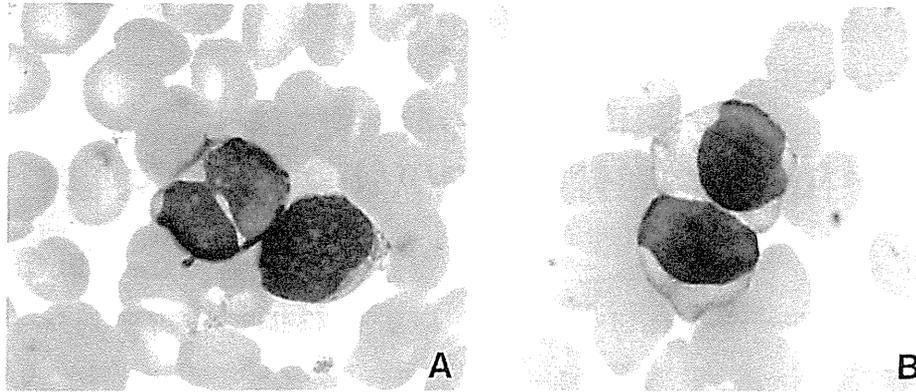


図1 末梢血塗抹標本(メイギムザ染色, ×1,000, 再掲)

A: 核に切れ込みを有する異常リンパ球(左)とクロマチンの凝集を認める異常リンパ球(右)。B: 胞体の広い正常大リンパ球。(筆者提供)

表1 入院時検査成績

【検尿】	【末梢血検査】	【血液生化学】
Protein (±)	WBC (/μL) 9,100	GOT 24 ka.U
Glucose (-)	RBC (×10 ⁴ /μL) 346	GPT 15 ka.U
Occult blood (-)	Hb (g/dL) 11.2	LDH 306 W-U
Urobilinogen (±)	PLT (×10 ⁴ /μL) 25.3	(基準値 50 ~ 450 W-U)
【血沈】	【白血球分類】	ALP 15.9 K.A.U
12 mm/hr	Bas. (%) 0	CHE 0.80 Δ PH
【血清蛋白】	Eos. (%) 0	T.Bil. 0.48 mg/dL
T-P 6.2 g/dL	Neutr. (%) 32	T.Cho. 170 mg/dL
Alb. 63.7%	Mono. (%) 16	TTT 1.4 U
α 1-G. 2.9%	Lymph. (%) 27	ZTT 5.1 U
α 2-G. 8.0%	Ab.Lymph. (%) 25	BUN 22.3 mg/dL
β -G. 11.8%	【骨髓検査】	Cr 0.9 mg/dL
γ -G. 13.6%	NCC (×10 ⁴ /μL) 7.9	UA 2.8 mg/dL
【CRP】	Mega (/μL) 15	Na 146 mEq/L
(-)	Erythr. (%) 22.8	K 4.0 mEq/L
【PPD】	Bas. (%) 0.4	Cl 108 mEq/L
(-)	Eos. (%) 1.2	Ca 4.6 mEq/L
	Neutr. (%) 52.4	【血清抗 HTLV-1 抗体】
	Mono. (%) 4.0	> 256 倍 (PA 法)
	Lymph. (%) 14.0	160 倍 (FA 法)
	Ab.Lymph. (%) 4.4	

末梢血中の異常リンパ球 (Ab. Lymph.) の増加により白血球数の軽度増加がみられた。また、異常リンパ球の骨髓浸潤も認められた。(筆者作成)