

## 症 例

症例：50 歳，女性，鹿児島県出身。

現病歴：1989 年 5 月，突然両下肢の脱力，歩行障害，排尿障害出現。整形外科にて腰部脊柱管狭窄症の診断を受け，6 月 28 日部分椎弓切除術を受けた。排尿障害は軽快したが，術後筋力低下による歩行障害はしばらく持続した。1989 年 8 月下旬の末梢血検査にて異常リンパ球の出現を指摘され，9 月 18 日当科入院となった。

入院時現症：身長 140 cm，体重 42 kg，体温 36.3℃，脈拍 60/分，血圧 90/58 mmHg，胸部聴診にて呼吸音・心音異常なし，腹部は圧痛なく，肝臓・脾臓の腫大なし。表在リンパ節は触知せず，皮疹もみられなかった。神経学的所見では上肢・下肢の筋力低下がみられたが，痙性所見はなく，膀胱直腸障害も認められなかった。

入院時検査成績：白血球数 9,100/ $\mu$ L，異常リンパ球 25% (図 1 A)，リンパ球 27%，骨髓検査で異常リンパ球を 4.4% 認めた (表 1)。末梢血中の異常リンパ球は，CD2, 3, 4, 25, HLA-DR 陽性で，CD8, 20 陰性であった (表 2)。血清抗 HTLV-1 抗体は陽性で，末梢血単核球のサザンロット検査で，HTLV-1 プロウイルス DNA のモノ

ノクローナルな組み込みを認めた。以上より，慢性型 ATL と診断した。

入院後経過：慢性型 ATL と診断したが，ATL による症状はなく，血清 LDH 値も正常範囲であったため外来経過観察を行った。患者の末梢血異常リンパ球は自然に減少し，5% 未満となった (表 3，図 1 B)。末梢血リンパ球のマーカー検査では CD4 陽性細胞は減少し，CD8 陽性細胞の比率の増加により CD4/CD8 比は著明に低下した (表 2)。ATL は自然寛解したと判断し，外来経過観察を行っていたが，1990 年 8 月頃より腰痛，歩行障害が出現し，10 月頃より全身倦怠感も加わり，11 月 1 日に入院した。再入院時，神経学的には，痙性歩行，上肢・下肢の筋力低下 (下肢優位)，両下肢深部腱反射の亢進，両下肢の表在知覚低下，右下肢の異常感覚，膀胱直腸障害が認められた (図 2)。Babinski 反射はみられなかった。髄液検査では，細胞数 1/ $\mu$ L，髄液中の抗 HTLV-1 抗体は陽性であった (表 4)。MRI 検査では，頸椎の spur formation，胸椎では Th10-12 に黄靭帯骨化症が認められたが，いずれも脊髄への圧迫所見はなかった。ATL はすでに自然寛解し，再燃は認められず，臨床所見と検査所見により慢性型 ATL の自然寛解後に発症した HAM と診断した。

表 2 末梢血リンパ球の表面形質

	1989.9.18	1990.2.14	1990.8.1	1990.11.6	1991.7.11
リンパ球数 (/ $\mu$ L)	6,188	1,634	1,395	1,360	936
CD2 (%)	96.9	89.3	87.3	83.8	93.6
CD3 (%)	93.7	83.2	79.9	76.7	85.7
CD4 (%)	86.4	61.1	51.5	55.5	53.5
CD8 (%)	8.9	23.1	29.5	22.7	34.1
CD20 (%)	1.2	4.4	4.8	7.8	7.5
CD25 (%)	38.3	17.3	8.2	16.0	9.4
HLA-DR (%)	49.5	26.6	23.3	23.5	17.3
CD4/8	9.71	2.65	1.75	2.44	1.57

末梢血リンパ球のマーカー検査では，ATL 細胞を主体とした CD4 陽性リンパ球数の減少によって CD8 陽性細胞の比率は増加し，CD4/8 比は正常化した。

(筆者作成)

表3 血液学的検査成績

	1989.9.18	1990.11.29	1991.7.11
【末梢血検査】			
WBC (/μL)	9,100	3,300	5,200
RBC (×10 <sup>4</sup> /μL)	346	351	386
Hb (g/dL)	11.2	11.1	10.1
PLT (×10 <sup>4</sup> /μL)	25.3	17.5	31.1
【白血球分類】			
Bas. (%)	0	0	3
Eos. (%)	0	3	15
Neutr. (%)	32	47	45
Mono. (%)	16	12	19
Lymph. (%)	27	37	17
Ab.Lymph. (%)	25	1	1
【骨髄検査】			
NCC (×10 <sup>4</sup> /μL)	7.9	10.2	—
Mega (/μL)	15	60	—
Erythr. (%)	22.8	19.6	—
Bas. (%)	0.4	0	—
Eos. (%)	1.2	2.4	—
Neutr. (%)	52.4	58.4	—
Mono. (%)	4.0	6.4	—
Lymph. (%)	14.0	12.0	—
Ab.Lymph. (%)	4.4	0	—

ATL の自然寛解により末梢血・骨髄中の異常リンパ球 (ATL 細胞) は、ほぼ消失した。(筆者作成)

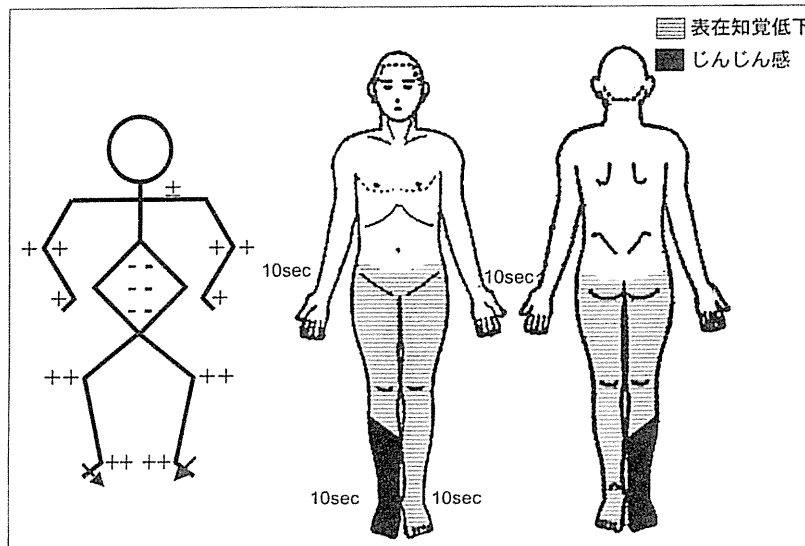


図2 再入院時神経学的所見

両下肢深部腱反射の亢進, 両下肢の表面知覚低下, 右下肢の異常感覚が認められた。(筆者作成)

表4 再入院時髄液検査成績

髄液検査
初圧 120 mmH <sub>2</sub> O → 終圧 80 mmH <sub>2</sub> O
↓
6 mL 採取
Queckenstedt 試験：圧上昇迅速
性状：無色透明
細胞数 1 μL/dL
蛋白 48 mg/dL
糖 68 mg/dL
Cl 116 mEq/L
ノンネ・アペルト反応 (-)
パンディ反応 (-)
抗 HTLV-1 抗体：32 倍 (PA 法)

髄液細胞数の増多は認められず、髄液中の抗 HTLV-1 抗体価は陽性であった。

(筆者作成)

Prednisolone (PDN) 40 mg/day の投与を開始し、一時的に下肢の疼痛・しびれ感、痙性歩行、膀胱直腸障害などの神経症状の改善が得られたが、PDN の減量とともに神経症状は再び悪化した。その後、PDN を再び 20 mg/day と増量し、症状は残存したまま安定したので PDN を漸減し、1991 年 12 月 28 日に PDN は中止となった。以後、外来にて経過観察を行っていたが、ATL の再発はみられなかった。1998 年 4 月 21 日以降受診がなくなり、その後の経過は不明である。

## 考 察

ATL と HAM はともに HTLV-1 が発症の要因となっている疾患である。両疾患の合併に関する報告は、HAM 患者が ATL を発症した症例報告が存在していたが<sup>7, 8)</sup>、これまでまとまった報告はない。しかし最近、多数例の HAM 患者の長期追跡調査で ATL の合併が約 2.6% に認められたと報告され、決して稀ではない可能性が示唆されている<sup>9)</sup>。一方、ATL 患者が HAM を発症した報告に関しては我々が検索した範囲では認められず、

本報告が初めてのケースと思われる。ATL の発症機序は完全に解明されてはいないが、HTLV-1 感染 T 細胞に対する CTL の量的機能的な低下や、感染細胞における遺伝子変化の蓄積が主であると考えられている<sup>6, 10)</sup>。一方、HAM では HTLV-1 感染 T 細胞に対する CTL は一般に高応答であり、ウイルスに起因する過剰な免疫応答が脊髄障害を引き起こすと考えられている<sup>11)</sup>。このように免疫学的に対照的な両疾患の合併は不思議であり、合併例の特徴を理解することは、両疾患の病態理解に役立つと考えられる。

ATL は稀に自然寛解を起こすことが報告されているが、感染症の治療後やリンパ節生検後にみられることが多い<sup>12, 13)</sup>。本例での ATL の自然寛解のメカニズムは不明であるが、ATL の診断の直前に腰椎椎弓切除術が施行されており、この外科的侵襲が自然寛解をもたらした可能性は否定できない。しかし、外科的侵襲や感染症がなぜ自然寛解の誘因になるのか、そのメカニズムについては明らかではない。本症例では CD4 陽性 ATL 細胞の減少に伴い CD8 陽性細胞の比率が増加し、CD4/CD8 比は低下した。古い症例であるため、HTLV-1 に対する免疫応答の詳細は解析できていないが、ATL 細胞や HTLV-1 感染非 ATL 細胞に対する CD8 陽性細胞の免疫応答が回復した可能性が示唆され、その後に HAM を発症したことは、HTLV-1 感染細胞に対する高い免疫応答が HAM 発症に促進的に作用した可能性を示唆する。現状のデータでは、CD8 陽性細胞が、ATL 細胞に対して反応したのか、HTLV-1 感染非 ATL 細胞に反応したのかは明らかではなく、自然寛解と HAM 発症が同じメカニズムで起こったのか、自然寛解の結果、HAM 発症の誘因になったのかは定かではない。いずれにしても、両疾患の発症は宿主免疫と密接に関連があり、本例の ATL から HAM に移行した際の免疫学的な変化は、両疾患の病態を理解する上で非常に興味深い。

本例では、ATLの発症前に突然の下肢脱力、歩行障害、排尿障害がみられている。その原因として、腰部脊柱管狭窄症、ATLの中樞神経浸潤、HAMなどが鑑別として考えられる。HAMに関しては、ある日突然に症状が出現することなく、またその後改善したという経過からして考えにくい。ATLによる神経症状に関しては完全に否定することは困難であるが、椎弓切除術により症状は軽快しており、腰部脊柱管狭窄症の関与が大きかったものと推測される。しかしながら、前述したようにHAMとATLが合併し得ることが判明してきており、本例のように両疾患の鑑別が重要となる症例も存在することから、今後、HAMとATLによる神経症状を明確に鑑別できる方法や基準を確立することは極めて重要であると考えられる。

### まとめ

慢性型ATLで自然寛解の後、HAMを発症したと思われる稀な症例を経験した。本例はATL細胞の末梢血からの減少とともに正常なCD8陽性細胞の比率が増加しており、HTLV-1感染細胞に対する免疫応答の高まりに伴ってHAMを発症したと推測され、免疫学的に興味深い。このように、ATLとHAMという異なる病態が同一宿主内で変遷し得る可能性が示され、ATLとHAMの相違点や共通点、連続性などについて明らかにすることは、臨床的な重要性のみならず、両疾患の発症メカニズムの解明とその制御に役立つものと思われる。

### 文献

- 1) Uchiyama T, Yodoi J, Sagawa K, et al: Adult T-cell leukemia: clinical and hematologic features of 16 cases. *Blood* **50**: 481-492, 1977.
- 2) Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, et al: De-

tection 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* **77**: 7415-7419, 1980.

- 3) 宇都宮 興: ATLの臨床. *臨床血液* **47**: 1502-1513, 2006.
- 4) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al: HTLV-1 associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* **1** (8488): 1031-1032, 1986.
- 5) 山野 嘉久, 佐藤 知雄, 宇都宮 興: HTLV-1 関連脊髄症 (HAM). *血液症候群 (III) - その他の血液疾患を含めて -*, 第2版, 2013年5月発刊予定 (印刷中).
- 6) Kannagi M, Hasegawa A, Kinpara S, et al: Double control systems for human T-cell leukemia virus type 1 by innate and acquired immunity. *Cancer Sci* **102** (4): 670-676, 2011.
- 7) Kawai H, Nishida Y, Takagi M, et al: HTLV-1 associated myelopathy with adult T-cell leukemia. *Neurology* **39** (8): 1129-1131, 1989.
- 8) Tamiya S, Matsuoka M, Takemoto S, et al: Adult T cell leukemia following HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: case reports and implication to the natural course of ATL. *Leukemia* **9** (10): 1768-1770, 1995.
- 9) 松崎 敏男, 久保田 龍二, 齊藤 峰輝 ほか: HAMからみたATLの臨床. 第5回HTLV-1研究会・シンポジウム, 2012.
- 10) Matsuoka M, Jeang KT: Human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer* **7** (4): 270-280, 2007.
- 11) Matsuura E, Yamano Y, Jacobson S: Neuroimmunity of HTLV-1 infection. *J Neuroimmune Pharmacol* **5** (3): 310-325, 2010.
- 12) Shimamoto Y, Kikuchi M, Funai N, et al: Spontaneous regression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Cancer* **72**: 735-740, 1993.
- 13) Takezako Y, Kanda Y, Arai C, et al: Spontaneous remission in acute type adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leuk Lymphoma* **39**: 217-222, 2000.

## II. 各 論

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の  
病態・治療とバイオマーカー

山野嘉久 佐藤知雄

Pathophysiology, treatment and biomarkers for  
HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP)

Yoshihisa Yamano, Tomoo Sato

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

## Abstract

HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) is a rare neurodegenerative disease of the central nervous system caused by infection with human T-lymphotropic virus type-1 (HTLV-1). HAM/TSP is characterized by chronic inflammation in spinal cord, leading to neurodegeneration and consequently the patients with HAM/TSP suffer from unremitting myelopathic symptoms such as spastic paraparesis, lower limb sensory disturbance, and bladder/bowel dysfunction. In the past quarter century since the discovery of this disease, significant advances have been made in the field of HAM/TSP research. Here we summarize current clinical and pathophysiological knowledge on HAM/TSP and discusses future focus areas for research on this disease.

**Key words:** HTLV-1, HTLV-1-associated myelopathy (HAM), biomarker, pathophysiology, treatment

## はじめに

HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy: HAM) は、成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) の原因ウイルスであるヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型 (human T-lymphotropic virus type 1: HTLV-1) の感染者の一部に発症する。進行性の痙性脊髄麻痺を特徴とする免疫性神経疾患である。1986 年に Osame らにより一つの疾患単位として提唱され<sup>1)</sup>、2009 年度からは国の難治性疾患克服研究事業の対象疾患に認定されている。HAM が発見されて四半世紀

経つが、HAM に関する研究は臨床像の確立、病態解析、様々な治療の試みなどが進められてきた。

本稿では、これまでに蓄積された知見を踏まえて、特に HAM の病態やバイオマーカー、治療について、最新の知見を交えて解説する。

## 1. HAM の概要

HAM 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おり<sup>2)</sup>、最近の全国疫学調査では我が国の患者数は約 3,000 人と推定されており、関東などの大都市

表1 HAMの病態に基づいた検査と治療戦略

HAMの病態	病態を把握する検査	治療
感染細胞の増加と活性化	プロウイルス定量PCR検査 血清可溶性IL-2受容体	研究開発中
脊髄の炎症	髄液炎症マーカー MRI	ステロイド, インターフェロン $\alpha$ , その他, 研究開発中
脊髄の組織破壊と変性	臨床的評価	脊髄再生治療 (研究開発段階)

圏で患者数が増加していることが報告されている。HAMの初期症状は、歩行の違和感、足のしびれ、頻尿などであるが、多くは進行し、歩行困難、夜間頻尿、尿閉、高度の便秘、時に両下肢の激しい疼痛などが出現し、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、寝たきりとなる場合もある<sup>3)</sup>。また、HAM患者はHTLV-1に起因するぶどう膜炎、肺病変、シェーグレン症候群など、全身性に炎症性病変を合併している場合がある<sup>3)</sup>。更に、HAM患者はATLの発症リスクを抱えていることも報告されている<sup>4)</sup>。このようにHAMは予後不良であるが、有効な治療法がなく患者の生活の質は大きく損なわれており、アンメットメディカルニーズの高い、極めて深刻な難治性希少疾患である。

## 2. HAMの病態

### 1) 病理

HAMの病態を理解するうえで、病理所見は重要である。HAMの病理組織所見では、慢性炎症過程が脊髄、特に胸髄中・下部を中心に起こっている。病変はほぼ左右対称性で、小血管周囲から脊髄実質に広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、時に灰白質にも及んでいる<sup>5)</sup>。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。更にHAMの脊髄病変において、HTLV-1感染細胞については*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<sup>6)</sup>。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。

### 2) 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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。更に、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<sup>9)</sup>。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して、HAMの主病態は、①HTLV-1感染細胞の増加と活性化に起因する、②脊髄の慢性炎症によって、③脊髄組織の破壊と変性が引き起こされていると考えられている(表1)。すなわちHTLV-1感染細胞が脊髄へ遊走してウイルス発現などにより炎症反応が惹起され、ケモカインなどの過剰産生によって更に炎症細胞が病変部へリクルートされ炎症の慢性化が成立し、サイトカインや細胞傷害性T細胞などにより周辺の神経組織が破壊され変性を生じていると考えられている。

### 3) 病態のトピック

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わかってきた。HTLV-1は、免疫の司令塔である

CD4<sup>+</sup>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アレルギーや自己免疫疾患など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<sup>10)</sup>。これに関連して、著者らは 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<sup>+</sup>T 細胞であり、興味深いことに HAM の末梢血 CCR4<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞は、炎症性サイトカインであるインターフェロン(IFN)- $\gamma$ 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<sup>11)</sup>。更に、この Th1 細胞様に変化した異常細胞は HAM 患者の髄液中において多数を占めており、脊髄病変部にも認められた(論文準備中)。また、HTLV-1 は CCR4<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞の中でも主に Treg への感染率が高く、HTLV-1 由来の機能遺伝子 tax の発現が Treg の免疫制御機能の低下を誘導したことから、HAM 患者における CCR4<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>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 バランスの破綻をきたす要因となっていることが示唆されている。

### 3. HAM の病態を把握する検査(表 1)

#### 1) HTLV-1 感染細胞の増加と活性化

HTLV-1 プロウイルス量の定量測定は、患者における HTLV-1 制御の程度を反映しており有用である。HTLV-1 プロウイルス量は、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 は血清中に同定できないため、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。しかし、HTLV-1 ウイルス量の定量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 Web サイト参照)、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。また、HAM では血清中の可溶性 IL-2 受容体濃度が高いことが多く、末梢レベルでの感染細胞の活性化やウイルスに起因する免疫応答亢進を非特異的に反映しているものと考えられる。

#### 2) 脊髄での慢性炎症のレベル

HAM において脊髄での炎症レベルを評価するためには髄液検査が必須であり、脊髄炎症の程度は症状の進行度と強い相関があるので、その把握は極めて重要である。ただし、一般の髄液検査で測定できる細胞数などは HAM 患者全体の約 3-4 割程度しか異常値を示さないため、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一般的な髄液検査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。一方、髄液中のネオプテリン濃度(保険未承認、外注測定可)は約 8 割の患者で増加を認め、HAM の脊髄炎症レベルを把握するうえで比較的感度が高い検査である。髄液検査の有用性については後述する。また、急性期に MRI の T2 強調画像で髄内強信号が認められることがまれにあり、そのような場合は炎症レベルが高いことを示唆する。

#### 3) 脊髄組織の破壊・変性のレベル

現在、脊髄組織破壊の程度を把握できるバイオマーカーは同定されておらず、その程度や範囲を評価するのは、古典的であるが臨床的評価が重要である。HAM では、運動障害、排尿・排便障害、感覚障害などの把握が求められる。HAM の運動障害レベルを簡便に評価する目的では、納の運動障害重症度<sup>12)</sup>が開発されており、患者の状態に応じて 14 段階(grade 0-13)に点数化されている。測定が容易という利点があるが、重症度が段階的に分割されているので、HAM の改善や悪化があっても同一 grade にとどまる場合が多く、HAM の改善や悪化が点数に反映されない場合があり、評価指標として感度が低いのが欠点である。一方、歩行障害の感度の良い評価指標としては、10m 歩行時間(10m の歩行に要する歩数と秒数を測定)や 6 分間

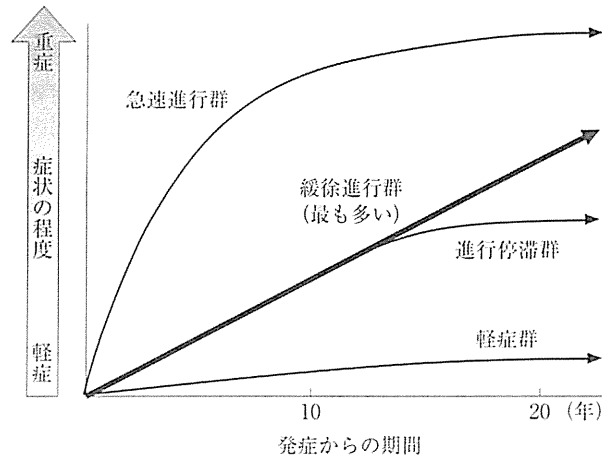


図1 HAMの臨床経過の特徴

歩行距離(6分以内に休まずに歩行できる距離)などが知られている。リハビリテーションの際などにこれらの指標を定期的に測定することにより、症状の改善や悪化を比較的感度良く定量的に把握できるので、治療方針決定や治療効果判定に有用である。

#### 4. HAMの経過と関連するバイオマーカー

HAMには、‘経過に個人差が大きい’という特徴があるが、そのことは意外と知られていない。HAM患者の約8割は歩行障害が10年単位で緩徐に進行する経過を示すが(緩徐進行群)、発症して急速に症状が進行し2年以内に歩行不能となる例(急速進行群)や、症状がほとんど進行せず軽症の状態を維持する例も認められる(軽症群)。更に緩徐進行群の中には、経過の途中から症状の進行が停滞する例(進行停滞群)も認められる(図1)。なお、まれにはあるが経過が比較的安定していた患者が妊娠や感染などを契機に症状が進行性になるような経過を示す例もある。これらの特徴を考慮すると、HAMは疾患活動性の高い群と低い群に大別され、更に疾患活動性の高い群は‘急速進行群’と‘緩徐進行群’に、また疾患活動性の低い群は‘進行停滞群’と‘軽症群’とに分類される。この疾患活動性の違いは将来の予後に反映されるため、早

期に患者個人の疾患活動性を把握することが治療のうえで重要になってくる。

そこで、著者らはHAMの疾患活動性を把握するバイオマーカーを探索した。具体的には、治療介入のないHAM患者においてHTLV-1プロウイルス量、血清や髄液の複数のバイオマーカー候補分子を定量測定し、疾患活動性の高い群(過去4年間で症状が進行)と疾患活動性が低い群(過去4年間で症状の進行が停滞)を比較した。その結果、プロウイルス量をはじめとする血液マーカーよりも髄液マーカーが疾患活動性との相関が高く、なかでも髄液の細胞数、ネオプテリン、特定のケモカイン濃度が、疾患活動性を有意に反映するものとして同定された(論文投稿中)。これは、疾患活動性の低い群におけるこれら髄液マーカーのレベル以下が一つの治療目標となることを示唆する。なお、末梢血HTLV-1プロウイルス量はHAM患者の長期予後と相関するが、その相関性は弱いと報告されており<sup>13)</sup>、著者らの検討でも同様であった。したがって、HAMにおいては、髄液検査で細胞数、ネオプテリン、特定のケモカイン濃度を把握することが、疾患活動性の評価や予後予測、治療効果判定として重要である可能性が強く示唆され、今後、前向き研究による検証が求められる。



## 5. HAM の治療

### 1) HAM の経過に即した治療の考え方

前述したとおり、HAM の経過や疾患活動性には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。発症後数カ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、メチルプレドニゾン・パルス療法後にステロイド内服療法といった比較的強い治療が初期に必要となる場合が多い。治療には window of opportunity (治療効果の最も高い時期) が存在すると考えられ、治療によって改善が見込める時期を逃さないこと、すなわち早期発見・早期治療が求められる。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緩徐進行例では、ステロイド少量内服や IFN- $\alpha$  療法が有効の場合がある。ステロイドの長期内服に関しては、常に副作用を念頭に置き、症状の進行具合や髄液所見を参考にできるだけ減量や中止の可能性を検討する。特にステロイド性骨粗鬆症には注意が必要で、ガイドライン<sup>14)</sup>に基づいた対応が求められる。一方、ほとんど進行が認められず髄液の炎症所見も軽度な症例に対しては、これら副作用の強い治療薬の必要性に乏しい。いずれの症例においても、継続的なりハビリや排尿・排便障害、疼痛、痙攣などの合併症状に対する対症療法は ADL 維持のために非常に重要で、他科と連携しながらきめ細かな治療を行う必要がある。

### 2) HAM の病態に則した治療戦略

前述のとおり、HAM の主な病態は、① HTLV-1 感染細胞の増加と活性化、② 脊髄の慢性炎症、③ 脊髄組織の破壊と変性であるため、その治療にはそれぞれ① HTLV-1 感染細胞の排除、② 脊髄炎症の鎮静化、③ 神経細胞の再生といった治療戦略が考えられる(表 1)。しかし、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も

つステロイドと、免疫調整・抗ウイルス作用をもつ IFN- $\alpha$  による治療が主である。ステロイドや IFN- $\alpha$  治療の詳細については他文献を参照されたい<sup>12)</sup>。HAM の治療の最終目標は長期予後の改善である。ステロイドも IFN- $\alpha$  も長期予後改善効果に関するエビデンスに乏しい。また、ステロイド長期内服は副作用の問題があり、また現行の IFN- $\alpha$  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が強い。

HAM の治療として脊髄炎症の沈静化が重要であることは明らかであるが、これまでの病態研究から、慢性炎症の主な要因は感染細胞であると考えられており、感染細胞を標的とした治療薬は HAM の根本的な治療薬となることが期待される。また HAM は ATL の発症リスクを抱えており、末梢血プロウイルス量は ATL の発症リスクとも相関することが報告されているので<sup>15)</sup>、末梢血プロウイルス量の低下とその維持に成功することは、HAM 患者の機能的な長期予後の改善のみならず、生命予後の改善にもつながると期待される。これまで、HAM に対する抗ウイルス療法としては、逆転写酵素阻害剤を用いた臨床試験が報告されているが、ウイルス量の減少効果は全く得られていない<sup>16)</sup>。HTLV-1 はエイズウイルスとは異なり血清中でウイルスが存在せず転写レベルが低いという特徴を有しているため、ウイルス量の制御には異なった戦略が必要であると考えられる。最近、ATL において ATL 細胞 (HTLV-1 感染細胞) 上の CCR4 を標的とした抗体療法が保険承認され、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<sup>17)</sup>、現在、HAM 患者に対する効果や安全性を確認する医師主導試験の計画を進めている。

## おわりに

HAM が発見されて四半世紀経過し、研究の進展により多くの病態が明らかとなり、検査や治療、また新薬開発も病態を考慮して検討できるようになってきた。HAM は、先進国で患者

が多いのは日本のみであるため他の希少難病と比べて研究が進みにくい部分もあるが、患者の新薬開発に対する要望は強く、我が国の英知を結集して日本発の革新的な新薬開発研究が進展することを望む。

## ■ 文 献

- 1) Osame M, et al: HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1: 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: 1096-1101, 1990.
- 3) Nakagawa M, et al: HTLV-I-associated myelopathy: Analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1: 50-61, 1995.
- 4) 松崎敏男ほか: HAM からみた ATL の臨床. 第5回 HTLV-1 研究会・シンポジウム, 2012.
- 5) Izumo S, et al: HTLV-I-associated myelopathy. *Neuropathology* 20: S65-S68, 2000.
- 6) 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: 340-346, 1998.
- 7) 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: 586-593, 1998.
- 8) Matsuura E, et al: Neuroimmunity of HTLV-I Infection. *J Neuroimmune Pharmacol* 3: 310-325, 2010.
- 9) Umehara F, et al: Cytokine expression in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 53: 72-77, 1994.
- 10) Zhou X, et al: Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells in vivo. *Nat Immunol* 10: 1000-1007, 2009.
- 11) Yamano Y, et al: Abnormally high levels of virus-infected IFN-gamma+ CCR4+ CD4+ CD25+ T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder. *PLoS One* 4: e6517, 2009.
- 12) 山野嘉久ほか: HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の治療法を確立していくために—その現状と展望—. *日本臨牀* 70: 705-713, 2012.
- 13) Olindo S, 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* 237: 53-59, 2005.
- 14) Nawata H, et al: Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab* 23: 105-109, 2005.
- 15) Iwanaga M, et al: Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. *Blood* 116: 1211-1219, 2010.
- 16) Taylor GP, et al: Zidovudine plus lamivudine in human T-lymphotropic virus type-1-associated myelopathy: a randomised trial. *Retrovirology* 3: 63, 2006.

## IX 造血器腫瘍と類縁疾患

## 白血病

## 非定型白血病および特殊型

## HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)

## HTLV-1-associated myelopathy (HAM)

Key words : HAM, 疫学, 診断, 治療, 予後

山野 嘉久<sup>1</sup>  
佐藤 知雄<sup>1</sup>  
宇都宮 興<sup>2</sup>

IX

造血器腫瘍と類縁疾患

## 1. 概 念

HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy: HAM) は、成人 T 細胞性白血病リンパ腫 (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、進行性の脊髄障害を特徴とする神経難病である。1986 年に納らにより一つの疾患単位として提唱され<sup>1)</sup>、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。

## 2. 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<sup>2)</sup>。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、ATL の分布と一致していた。最近の全国疫学調査では、全国の患者数は約 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となりつつある。

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、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 抗体のスクリーニング

表 1 HAM の初期症状

- ・ 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

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 歳代)、10 歳代、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 と女性に多く、男性に多い ATL と対照的である。

## 3. 診断と鑑別診断

HAM は、早期の診断と治療介入が重要で、病気を見逃さない注意が必要である。表 1 のような症状の患者を診たら、HAM という疾患を思い浮かべることが重要である。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。症状や診察所見の組み合わせは特徴的であるので、神経内科医であれば診断は比較的容易であることが多い。

痙性対麻痺を呈し HAM の可能性が考えられる場合、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

<sup>1</sup>Yoshihisa Yamano, <sup>1</sup>Tomoo Sato, <sup>2</sup>Atae Utsunomiya: <sup>1</sup>Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine 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 <sup>2</sup>Department of Hematology, Imamura Bun-in Hospital 今村病院分院 血液内科

合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、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、視神経脊髄炎などを鑑別したうえで、HAMと確定診断する<sup>3)</sup>。

#### 4. 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、更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。感覚の異常は約6割に認められ、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QOL低下の主要な原因となる<sup>4)</sup>。

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<sup>4)</sup>。

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<sup>4)</sup>。

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カ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10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う

えてこれらの特徴を考慮する必要がある。

#### 5. 病因・病態

##### 1) 病理

HAMの病態を理解するうえで、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。脊髄の横断面では両側側索の萎縮と変性が肉眼的に観察される。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広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<sup>5)</sup>。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。更に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、周囲の神経細胞やグリア細胞には確認されていない<sup>6)</sup>。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。

##### 2) 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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。更に、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<sup>9)</sup>。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感染細胞の増加と活性化、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。

## 6. HAMの検査



HAM患者の検査では、抗HTLV-1抗体価が健常キャリアやATL患者に比して高値のことが多い。また、HAMでは血清中の可溶性IL-2受容体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。軽度の細胞数、タンパク、IgGの増加がみられることがあり、急速進行例では高い値を示す傾向がある<sup>9)</sup>。ただし、一般的な髄液検査で把握できるこれらの検査項目では、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、髄液中のネオプテリン濃度が保険未承認であるが外注検査可能であり、重症度との相関性もかなり高く、HAMの疾患活動性や治療効果の把握に有用である。PBMC中のプロウイルス量の定量測定値は、ウイルス感染症としての制御具合を把握することが可能となる。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<sup>10)</sup>、将来、本格的なHTLV-1感染細胞の制御治療薬が出現した場合、重要な指標となることが考えられる。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。

画像診断ではMRIで通常、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みられないが、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<sup>11)</sup>。

## 7. 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。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必要となる場合が多い。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。一方、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、髄液の炎症所見や臨床経過などから活動性が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。

### 2) HAMの病態に則した治療戦略

前述したように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脊髄炎症の鎮静化、③神経細胞の再生が必要であるが、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もつ副腎皮質ステロイド(ステロイド)と、免疫調整・抗ウイルス作用をもつインターフェロン $\alpha$ (IFN- $\alpha$ )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人の患者に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IFN- $\alpha$ は32人の患者で62.5%に有効、21.9%に著効を示している<sup>12)</sup>。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、PSL治療によりウイルス量が増加することはない。

IX

造血管腫瘍と類縁疾患

IFN- $\alpha$ は、多施設無作為抽出二重盲検法での治験が行われ、計48人の患者で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<sup>13)</sup>。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- $\alpha$ 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若干減少していること、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。

HAMの治療の最終目標は長期予後の改善である。PSLもIFN- $\alpha$ も長期予後改善効果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- $\alpha$ 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が強い。

HAMの治療として免疫抑制作用薬剤による脊髄炎症の鎮静化が重要であることは明らかであるが、HAMはウイルス感染症ならびにATL発症リスクを抱えるという特徴があり、これらを意識した新薬開発も重要と考えられている。HAMに対する抗ウイルス療法としては、逆転写酵素阻害剤を用いた臨床試験が報告されているが、ウイルス量の減少効果は全く得られていない<sup>14)</sup>。HTLV-1はエイズウイルスとは異なり血清中でウイルスが存在せず転写レベルが低いという特徴を有しているため、ウイルス量の制御には異なった戦略が必要であると考えられる。最近、ATLにおいて抗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<sup>15)</sup>、今後の結果に注目したい。

### 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。

## ■ 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-1. *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) Izumo S, et al: HTLV-I-associated myelopathy. *Neuropathology* 20: S65-S68, 2000.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Jacobson S: Immunopathogenesis of human T cell lymphotropic virus type I-associated neuro-

- logic disease. *J Infect Dis* 186: S187-192, 2002.
- 9) Umehara F. et al: Cytokine expression in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 53: 72-77, 1994.
  - 10) Olindo S. 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* 237: 53-59, 2005.
  - 11) Umehara F. et al: Abnormalities of spinal magnetic resonance images implicate clinical variability in human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy. *J Neurovirol* 13: 260-267, 2007.
  - 12) Nakagawa M. et al: Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 2: 345-355, 1996.
  - 13) Izumo S. et al: Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology* 46: 1016-1021, 1996.
  - 14) Taylor GP. et al: Zidovudine plus lamivudine in human T-lymphotropic virus type-I-associated myelopathy: a randomised trial. *Retrovirology* 3: 63, 2006.
  - 15) Yamano Y. et al: Abnormally high levels of virus-infected IFN- $\gamma$ <sup>+</sup> CCR4<sup>+</sup> CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder. *PLoS One* 4: e6517, 2009.

## IX

## 原 著

## Human T-lymphotropic virus type I 感染者における腎移植の影響

聖マリアンナ医科大学腎臓・高血圧内科<sup>1)</sup>, 同難病治療研究センター病因・病態解析部門<sup>2)</sup>, 同腎泌尿器外科<sup>3)</sup>  
 山内淳司<sup>1, 2)</sup>, 八木下尚子<sup>2)</sup>, 安藤 仁<sup>2)</sup>, 佐藤知雄<sup>2)</sup>, 新谷奈津美<sup>2)</sup>, Ariella Coler-Reilly<sup>2)</sup>, 今井直彦<sup>1)</sup>,  
 中澤龍斗<sup>3)</sup>, 佐々木秀郎<sup>3)</sup>, 柴垣有吾<sup>1)</sup>, 安田 隆<sup>1)</sup>, 力石辰也<sup>3)</sup>, 木村健二郎<sup>1)</sup>, 山野嘉久<sup>2)</sup>

要旨: Human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) 感染者における腎移植の安全性評価を目的とし, 文献収集により成人 T 細胞白血病 (ATL) および HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の発症について解析した。さらに, 免疫抑制療法による ATL, HAM 発症リスク増加への影響を検討するため, ステロイド治療による HTLV-1 プロウイルス量の変動を解析した。その結果, 腎移植後に ATL 11 例, HAM 6 例の症例報告を認め, そのうち ATL 2 例および HAM 6 例では移植が感染源であった。また, ATL 11 例のうち 9 例は若年発症であり移植との関連性が示唆された。またステロイド治療前後のプロウイルス量に有意な変化はなかった。HTLV-1 陽性ドナーからの腎移植はレシピエントに感染および関連疾患発症の危険がある。また HTLV-1 陽性レシピエントの関連疾患発症率については症例数が少ないため明確なエビデンスは得られず, 腎移植の適応については慎重な判断が求められる。

キーワード HTLV-1, ATL, HAM, 腎移植

## 緒 言

ドナーからレシピエントへの病原微生物の伝播および免疫抑制療法による感染症の悪化は, 臓器移植における重要な問題である。臓器移植における Cytomegalovirus, BK virus など比較的頻度が高い感染症に対する知見は集積してきているが, human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) 感染に関する報告は乏しく, 対応も定まっていない<sup>1)</sup>。

HTLV-1 は, 感染者が全国に 100 万人以上存在し, 2~5% に極めて予後不良の成人 T 細胞白血病 (adult T cell leukemia : ATL), 0.25 ~ 3.8% に神経難病である HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy : HAM) を引き起こす。HTLV-1 は血漿中にはほとんど検出できないため, 抗 HTLV-1 抗体の検出により感染を診断する。また, 末梢血単核球のゲノムにウイルス遺伝子が組み込まれたプロウイルス (proviral load : PVL) をウイルス量の指標として用いており, PVL 高値は ATL および HAM 発症のリスク因子である<sup>2, 3)</sup>。HTLV-1 の感染経路には母乳を介する垂直感染と, 性交渉や輸血による

水平感染がある。ATL は通常垂直感染者に 50 ~ 60 年の潜伏期間を経て発症する一方で, HAM はすべての感染経路により数年以上の潜伏期間で発症する。HAM は感染 T 細胞に起因する脊髄の慢性炎症により, 進行性の痙性対麻痺や膀胱直腸障害などを呈する疾患で, その治療には炎症抑制のためステロイドなどが用いられるが, 明確な治療法は確立されていない<sup>2)</sup>。

HTLV-1 感染者の臓器移植には 2 つの問題がある。1 つは HTLV-1 陽性ドナー (D+) から HTLV-1 陰性レシピエント (R-) に HTLV-1 が感染し, ATL や HAM を発症する危険性である。本邦では D+ 死体腎移植のみ禁忌で生体腎移植の施行は各施設の判断によるが, 明確な判断根拠はない。もう 1 つは HTLV-1 陽性レシピエント (R+) における ATL および HAM の発症率が免疫抑制療法などによって増加する危険性である。

今回われわれは, HTLV-1 感染者における腎移植の安全性を評価するため, 腎移植後の ATL および HAM の発症に関する文献を収集しレビューした。さらに, 免疫抑制療法による HTLV-1 感染症への影響

連絡先  
 山内淳司  
 〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1

論文受付 平成 25 年 5 月 9 日  
 同 受理 平成 25 年 7 月 11 日



表1 腎移植後に発症した HTLV-1 関連疾患の報告

著者 (年)	抗 HTLV-1 抗体 D/R	発症時年齢 (歳)/性	移植から発症 までの期間	免疫抑制薬
ATL				
Zanke, et al. (1989) <sup>12)</sup>	?/?	43/男	2年	CyA/PSL
Tsurumi, et al. (1992) <sup>13)</sup>	-/+	32/男	4年	CyA/MZ/PSL
Williams, et al. (1994) <sup>14)</sup>	?/?	42/男	13年	AZA/PSL
Jenks, et al. (1995) <sup>15)</sup>	-/+	61/男	9ヵ月	CyA/AZA/PSL
毛利, 他 (2000) <sup>16)</sup>	?/?	49/女	3年	TAC/AZA/PSL
Ichikawa, et al. (2000) <sup>17)</sup>	?/-	42/男	10年	CyA/AZA/PSL
	?/?	32/男	?	?
	?/?	32/男	?	?
Hoshida, et al. (2001) <sup>18)</sup>	?/?	43/男	?	?
	?/?	56/男	?	?
	?/-	47/女	?	?
HAM				
土岐, 他 (2000) <sup>19)</sup>	?/-	48/男	4年	CyA/MZ/PSL
Nakatsuji, et al. (2000) <sup>20)</sup>	+/-	49/男	4年	CyA/MMF/PSL
新谷, 他 (2002) <sup>21)</sup>	+/-	56/男	7年	CyA/MZ/PSL
	+/-	55/男	<2年	CyA
Toro, et al. (2003) <sup>5)</sup>	+/-	53/女	<2年	CyA
Inose, et al. (2010) <sup>22)</sup>	?/-	40/男	10ヵ月	CyA/MP

抗 HTLV-1 抗体 D/R : donor/recipient の移植前の抗 HTLV-1 抗体の有無, ? : 不明または記載なし

AZA : azathiopurine, CyA : cyclosporine A, PSL : prednisolone, MMF : mycophenolate mofetil, MP : methylprednisolone, MZ : mizoribine, TAC : tacrolimus

を検討するため、ステロイド治療の PVL への影響を解析した。

## 対象・方法

### 1. 文献検索方法

腎移植後の ATL および HAM の発症に関する文献は、Pubmed, SciVerse Scopus, 医学中央雑誌を用いて 2012 年 9 月までの文献を検索した。検索語は、“HTLV-1”, “adult T cell leukemia”, “HTLV-1-associated myelopathy”, および “kidney transplantation” を用いた。

### 2. HAM 患者の PVL の測定および解析

2007 年 4 月から 2011 年 9 月の間に聖マリアンナ医科大学の HAM 専門外来を定期受診した HAM 患者のうち、受診後に初めて prednisolone 内服治療 (PSL) または methylprednisolone pulse 療法 (MP pulse) を行い、12 ヶ月以上 PSL を継続した患者を対象とした。HAM の治療歴がある患者、ステロイド以外の免疫抑制薬を使用中の患者は除外した。ステロイド投与量は、主治医が病状・病勢をもとに決定した。

ステロイド治療開始前、治療開始 3 ヶ月後および 12 ヶ月後の末梢血単核球の HTLV-1 PVL (copies/100 cells) を定量的 PCR により測定した<sup>4)</sup>。

PVL の比較は Friedman 検定の後、治療前値を対照として Dunn 検定を行い、危険率 5% 未満を統計学的有意とした。統計処理は Graphpad Prism 5 and Prism statistics (GraphPad Software 社, 米国) を用いた。

本研究は聖マリアンナ医科大学倫理委員会の承認を得、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守して実施した。参加者には研究内容を十分に説明し文書による同意を得た。

## 結果

### 1. 腎移植と HTLV-1 関連疾患に関する報告

#### 1) 症例報告

腎移植後の ATL 発症の報告は 7 報 11 例で、9 例が 50 歳未満であった (表 1)。術前の感染状態は 7 例で不明であったが、D-/R+ および D 不明/R- が各 2 例存在した。HAM 発症の報告は 5 報 6 例で、全例 R- であった (表 1)。Toro らの報告では、1 名の HTLV-1 感染者からの死体移植により腎移植 2 名と肝移植 1 名が 2 年以内に HAM を発症した<sup>5)</sup>。

#### 2) HTLV-1 感染者に施行した腎移植の症例集積報告

単施設の 9~16 例からなる報告が 6 報あった (表 2)。合計 69 症例だが、新垣ら<sup>6)</sup> と 1998 年および 2005 年の中村ら<sup>7, 8)</sup> は同一グループであり、症例の重複

表2 HTLV-1感染者に施行した腎移植の症例集積報告

著者 (年)	患者数 (人数)	抗HTLV-1抗体 D/R (人数)	年齢 (歳)	観察期間 (年)	免疫抑制薬 (人数)	ATL, HAM の発症
新垣, 他 (1995) <sup>6)</sup>	9	+/- 3 -/+ 2 +/+ 4	31.1 (8.6)	3.3 (2.3)	CyA/AZA/PSL 3 CyA/MZ/PSL 3 CyA/AZA/PSL/ALG 1 CyA/MZ/PSL/ALG 2	なし
Nakamura, et al. (1998) <sup>7)</sup>	15	+/- 6 -/+ 2 +/+ 5 +/? 1 ?/+ 1	39.5 (6.4)	2.6 (2.8)	CyA/AZA/PSL 4 CyA/MZ/PSL 3 CyA/AZA/PSL/ALG 2 CyA/MZ/PSL/ALG 3 CyA/AZA/MZ/PSL/ALG 3	なし
Tanabe, et al. (1998) <sup>23)</sup>	16	+/- 0 -/+ 16 +/+ 0	34.3 *	8 *	CyA/AZA/MP 16	なし
Nakamura, et al. (2005) <sup>8)</sup>	10	+/- 4 -/+ 2 +/+ 4	32.2 (8.5)	12.9 (4.6)	CyA/AZA/PSL 3 CyA/MZ/PSL 3 CyA/AZA/PSL/ALG 1 CyA/MZ/PSL/ALG 2 TAC/MMF/PSL/BXM 1	なし
Naghibi, et al. (2011) <sup>24)</sup>	10	+/- 0 -/+ 8 +/+ 2	42.0 (13.6)	4.3 (1.2)	CyA/PSL 1 CyA/MMF/PSL 7 CyA/MMF/PSL/ALG 1 CyA/MMF/MP/DZM 1	なし
Shirai, et al. (2012) <sup>25)</sup>	9	+/- 0 -/+ 5 +/+ 3 ?/+ 1	54.3 (8.1)	2.8 (3.1)	CyA/MMF/MP 1 CyA/MMF/MP/BXM 4 TAC/MMF/MP/BXM 2 TAC/MMF/MP/BXM/RXM 2	なし
計	69	+/- 13 -/+ 35 +/+ 18 +/? 1 ?/+ 2	34.4 (6.9) 39.6 * 37.4 (12.1) 48.0 49.5 (2.1)	9.0 (5.0) 6.2 * 4.9 (3.9) 4.0 6.8 (3.9)	CyA 64/TAC 5 AZA 33/MZ 19/MMF 19 PSL 43/MP 26 ALG 15/BXM 9/DZM 1/RXM 2	なし

抗HTLV-1抗体D/R: donor/recipientの移植前の抗HTLV-1抗体の有無, ? : 不明

AZA: azathiopurine, ALG: anti-lymphocyte globulin, BXM: basiliximab, CyA: cyclosporine A, DZM: daclizumab, PSL: prednisolone, MMF: mycophenolate mofetil, MP: methylprednisolone, MZ: mizoribine, RXM: rituximab, TAC: tacrolimus

年齢および観察期間は平均値 (標準偏差), \*: 平均値

により実際は60例程度と考えられた。平均年齢37.9歳と若年者が多く、ATLおよびHAMの発症は全く認められなかった。しかし、新垣ら<sup>6)</sup>および中村ら(1998)<sup>7)</sup>は、D+/R-移植を施行した3名および6名のレシピエントにおいて移植後に抗HTLV-1抗体が陽転化したと報告している。D+/R-移植件数の記載はなく、腎移植による感染率は不明であった。

## 2. ステロイドによるHTLV-1 PVLの変化

### 1) 患者背景

対象は、HAM専門外来を定期受診した患者21名(男性5名、女性16名、年齢中央値63歳(範囲40~72))、治療内容はPSL内服16名、MP pulse 5名であった(表3)。ステロイドの1日投与量は

PSL群2.5mg(2.5~5)、MP pulse群は全例MP 500mgを3日間点滴静注し、後療法のPSLは5.0mg(4~10)であった。

### 2) PVLの変化

PSL群のPVLは治療開始3ヵ月後有意に低下したが(中央値は開始前13.3、3ヵ月後8.0,  $p < 0.01$ )、12ヵ月後は有意な変化を認めなかった(14.3,  $p > 0.05$ ) (図1)。MP pulse群のPVLは、3ヵ月、12ヵ月ともに有意な変化を認めなかった(それぞれ23.3, 15.0, 20.5,  $p > 0.05$ ) (図1)。PSL群、MP pulse群のPVL高値各1例にPVLの著明な低下を認めたが、著明に上昇した症例はなかった。また、ATL発症例はなかった。

表3 患者背景

	PSL	MP pulse
患者数 (人数)	16	5
男/女 (人数)	4/12	1/4
年齢 (歳)	57.5 (40 ~ 68)	70.0 (62 ~ 72)
罹病期間 (年)	10.5 (4 ~ 28)	3.0 (2 ~ 41)
PVL (copies/100cells)	13.3 (0.3 ~ 98.0)	24.3 (2.5 ~ 69.9)
納の運動障害重症度	6.5 (2 ~ 8)	8.0 (3 ~ 12)
ステロイド投与量 (mg/day)	2.5 (2.5 ~ 5)	500mg, 3days 後療法 5.0 (4 ~ 10)

PSL : prednisolone 内服群, MP pulse : methylprednisolone pulse 群, PVL : HTLV-1 proviral load  
数値は中央値 (範囲)

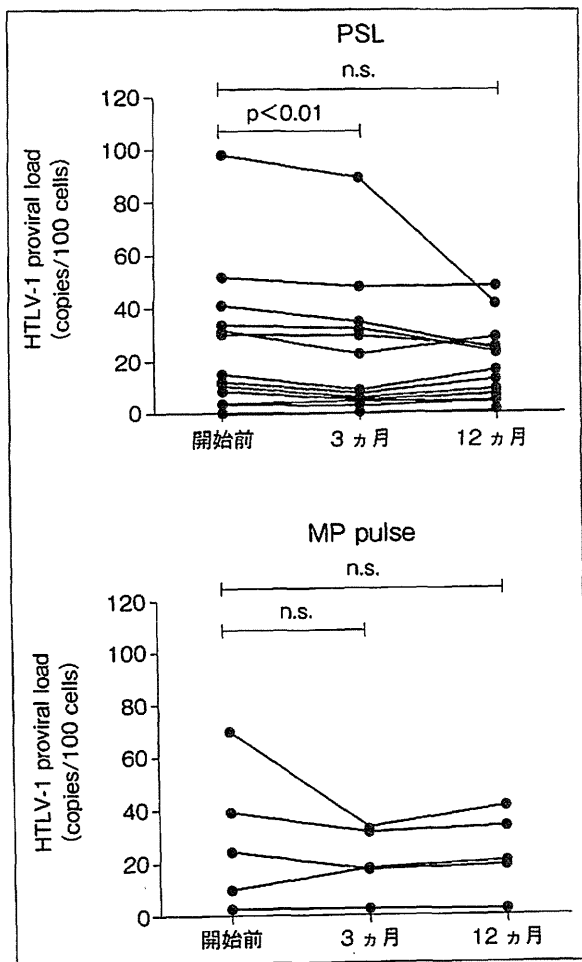


図1 ステロイド治療開始前後のHTLV-1 proviral loadの推移  
統計解析はFriedman検定後, Dunn検定を行った。  
PSL : prednisolone 内服群, MP pulse : methylprednisolone pulse 群

考察

今回, 症例集積報告のまとめ (表2) では, 腎移植を施行した69例にATLおよびHAMの発症は認められなかったが, 症例報告のまとめ (表1) では, 腎移植後にATL 11例およびHAM 6例の発症を認めた。これらの報告ではD/Rにおける腎移植

前の感染不明例が多く, D+/R-腎移植でのHTLV-1感染率およびR+腎移植のATLおよびHAMの発症率に関する結論は得られなかった。また, ステロイド治療によりHTLV-1 PVLは上昇しなかった (図1)。

まずD+/R-腎移植についてであるが, HTLV-1感染および関連疾患発症の危険が存在することが示された。しかし, 情報不足のため感染率や発症率の算出はできず, そのリスク評価は困難であるのが現状である。また, 米国からD+死体肝移植81例でATLおよびHAMの発症はなかったとの報告があるが<sup>9)</sup>, HTLV-1とHTLV-2を区別しておらず, また確認検査未施行で多くの偽陽性を含む可能性が高い, 平均観察期間1.21年と短いなどの問題があり, 安全性の評価はやはり困難である。ATLは致死的でHAMも機能予後不良の難治性疾患であることから, そのリスクと腎移植のベネフィットバランスを検討するためには, 今後, 全国的かつ継続的な情報の集積が必要と考えられる。その際, PVLによりリスクが異なる可能性も考えられるので, PVL情報も蓄積することによりリスクの層別化が可能となるかもしれない。

次にR+腎移植において免疫抑制療法がATL発症を促進するか否かについてであるが, 腎移植後ATLの症例報告の9例が30~40歳代と通常のATLよりも若年発症であること, さらにR-からの発症を認め, 腎移植による感染後比較的短期間でのATL発症を示していることから, 移植に伴う免疫抑制療法がATL発症を促進する可能性が示唆される。HTLV-1感染細胞の制御には免疫系による監視が重要で, その重度な機能低下は感染細胞の増加に繋がる。造血幹細胞移植後に再発したATLがCyclosporine A (CyA) 中止により消褪したという報告は, 免疫抑制薬の危険性を示唆している<sup>10)</sup>。一方, 69例の症例集積報告 (表2) ではATLや

HAMの発症がないことから、発症率は低いことが示唆され、腎移植による生命予後改善効果の方が大きい可能性もあり、リスクベネフィットについて慎重に判断することが重要と考える。今回の検討では、HAM患者の検体ではあるがステロイドによりPVLは上昇しなかった。さらに最近、HAM患者7名に対する48週間のCyA療法（trough濃度中央値87ng/mL）でもPVLは上昇しなかったことが報告された<sup>11)</sup>。以上の結果からは、維持用量のCyA、PSLおよびMP pulseではPVLは上昇しないことが示唆されるが、現在の腎移植後の標準的免疫抑制療法（calcineurin阻害薬、代謝拮抗薬およびステロイド併用療法）の影響および腎移植のリスクとベネフィットを明らかにするには、感染経路や移植前からのPVLの推移を含む長期的なデータの蓄積が必要であろう。

欧米はHTLV-1感染率が低いため術前検査が必須ではないが<sup>11)</sup>、浸淫地域である日本では、明確な指標が必要であると考えられる。PVLの測定は現在のところ一部の研究機関でのみ可能で、HTLV-1研究組織と協力し確実なデータの蓄積が望まれる。

## 結 論

HTLV-1感染者における腎移植の影響について検討した。HTLV-1陽性ドナーからの腎移植はレシピエントに感染および関連疾患発症のリスクを伴う。HTLV-1陽性レシピエントの関連疾患発症率が腎移植により上昇するというエビデンスは得られなかったが、報告の症例数や観察期間は十分ではなく、その適応は慎重に判断する必要がある。したがってHTLV-1感染者における腎移植の安全性評価の精度を高めるために、今後の情報集積が必要である。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

- 1) Armstrong MJ, Corbett C, Rowe IA, et al. HTLV-1 in solid-organ transplantation: current challenges and future management strategies. *Transplantation* 2012; 94: 1075-84.
- 2) Yamano Y, Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Front Microbiol* 2012; 3: 389.
- 3) Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, et al. Human T-cell leukemia virus type I (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: A nationwide prospective study in Japan. *Blood* 2010; 116: 1211-19.
- 4) Yamano Y, Nagai M, Brennan M, et al. Correlation of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) mRNA with proviral DNA load, virus-specific CD8+ T cells, and disease severity in HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *Blood* 2002; 99: 88-94.
- 5) Toro C, Rodés B, Poveda E, et al. Rapid development of subacute myelopathy in three organ transplant recipients after transmission of human T-cell lymphotropic virus type I from a single donor. *Transplantation* 2003; 75: 102-4.
- 6) 新垣義孝, 宮里義久, 中村信之, 他. 腎移植とHTLV-1 (human T-lymphotropic virus-type 1). *今日の移植* 1995; 8: 119-22.
- 7) Nakamura N, Arakaki Y, Sunagawa H, et al. Influence of immunosuppression in HTLV-1-Positive renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998; 30: 1324-6.
- 8) Nakamura N, Tamaru S, Ohshima K, et al. Prognosis of HTLV-1-positive renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2005; 37: 1779-82.
- 9) Marvin MR, Brock GN, Kwarteng K, et al. Increasing utilization of human T-cell lymphotropic virus (+) donors in liver transplantation: Is it safe? *Transplantation* 2009; 87: 1180-90.
- 10) Ohguchi H, Sai T, Hamazaki Y, et al. Cyclosporin A withdrawal causes spontaneous remission of recurrent subcutaneous tumors after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for adult T-cell leukemia/lymphoma. *Rinsho Ketsueki* 2003; 44: 102-7.
- 11) Martin F, Castro H, Gabriel C, et al. Ciclosporin a proof of concept study in patients with active, progressive HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6: e1675.
- 12) Zanke BW, Rush DN, Jeffery JR, et al. HTLV-1 T cell lymphoma in a cyclosporine-treated renal transplant patient. *Transplantation* 1989; 48: 695-7.
- 13) Tsurumi H, Tani K, Tsuruta T, et al. Adult T-cell leukemia developing during immunosuppressive treatment in a renal transplant recipient. *Am J Hematol* 1992; 41: 292-4.
- 14) Williams NP, Buchner LM, Shah DJ, et al. Adult T-cell leukemia/lymphoma in a renal transplant recipient: An opportunistic occurrence. *Am J Nephrol* 1994; 14: 226-9.
- 15) Jenks PJ, Barrett WY, Raftery MJ, et al. Development of human T-cell lymphotropic virus type I-associated adult T-cell leukemia/lymphoma during immunosuppressive treatment following renal transplantation. *Clinical Infectious Diseases* 1995; 21: 992-3.
- 16) 毛利淳, 上領頼啓, 矢野誠司, 他. ABO血液型不適合腎移植後にATLを発症した1例. *腎移植・血管外科* 2000; 12: 137-41.
- 17) Ichikawa Y, Iida M, Ebisui C, et al. A case study of adult T-cell lymphoma in a kidney transplant patient. *Transplant Proc* 2000; 32: 1982-3.