

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す（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

Fig. 2 HAMの経過の特徴を踏まえた治療の考え方（案）

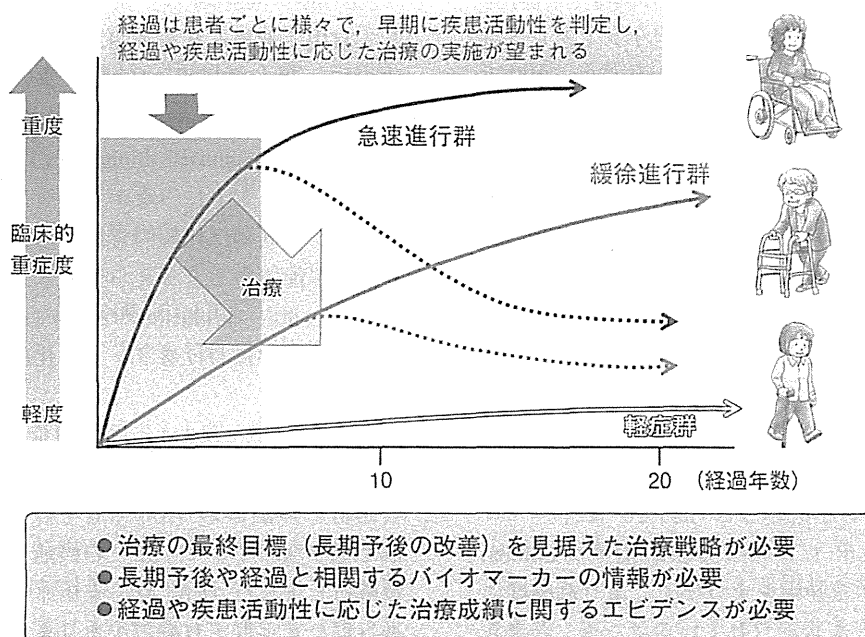


Fig. 3 HAMにおける治療効果判定方法に関する課題

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。

しかしHAM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が確立していない
●標準的なバイオマーカーが確立していない
というのが現状

バイオマーカーや臨床的評価指標に関する研究が必要

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、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

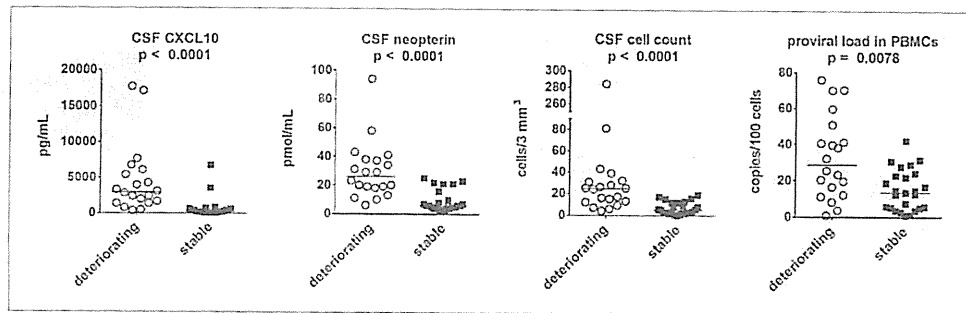
られています。

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。

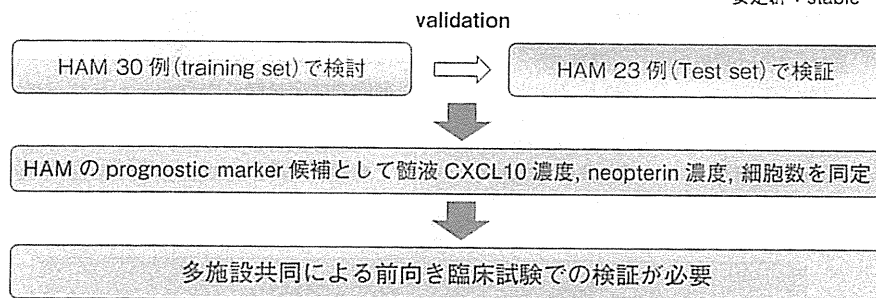
Surrogate markerは、まずprognostic markerとして有用であることを証明することが求められますので、我々は最近、HAMについて、candidate prognostic biomarkerをみつける取り組みを進めています。Prognostic biomarkerは将来サロゲートエンドポイントにつながるマーカーと思われませんが、その候補は比較的容易に、後ろ向き研究でも同定可能であると考えられます。しかしその後、multicenter validationかcross-validationが必要で、臨床試験におけるランダム化前向き試験が必要です。

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



進行群：deteriorating
安定群：stable



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.

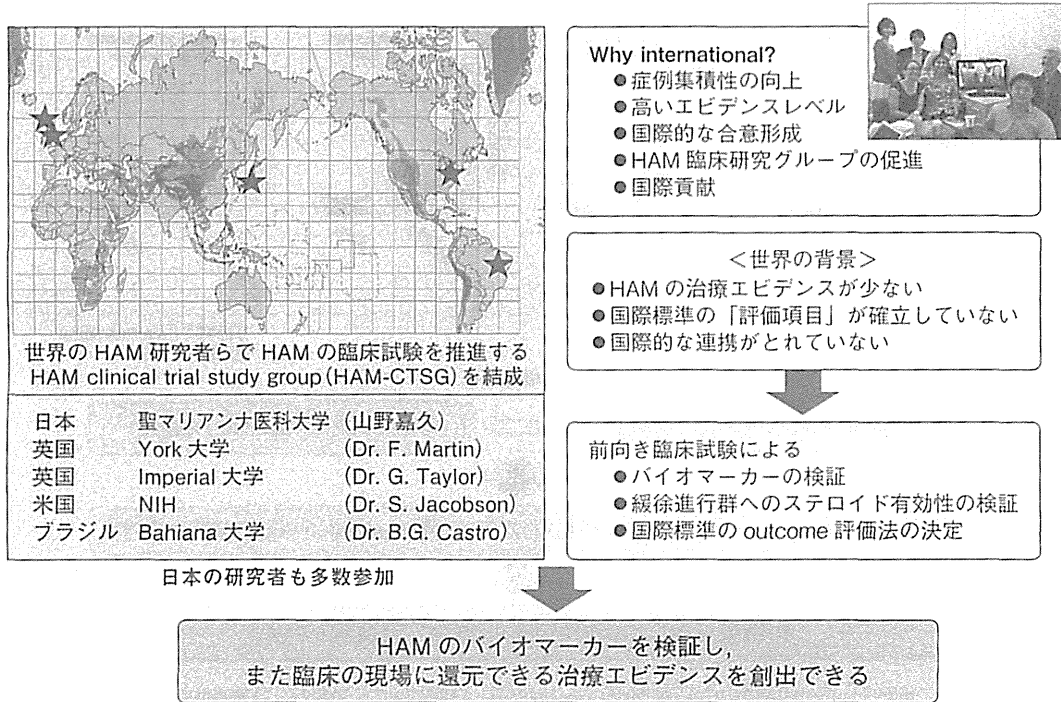
高い有意差があったのは、髄液中のCXCL10 (C-X-C motif chemokine 10) という chemokine濃度と neopterin濃度、そして細胞数でした。ただし、細胞数は感度が低いことが判明しています (data not shown)。この髄液CXCL10濃度と neopterin濃度がよい prognostic markerであることを、無治療30例の training setで証明し、さらに、引き続き来院した異なる23例の無治療HAM患者で検証して、全く同じ結果が出ていますので、かなり信頼性の高い結果であることが示されました。

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



* * *

8

ヒトTリンパ球向性ウイルス脊髄症
(HTLV-1 関連脊髄症)

DOs

- 痙性対麻痺を診たら HAM を鑑別に考えよう。
- 膀胱直腸障害で発症する HAM を見逃さないようにしよう。
- 肺疾患, 眼科疾患, 甲状腺疾患などの合併症に注意しよう。

1 基本的な考え方

ヒトTリンパ球向性ウイルス脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy : HAM) は, レトロウイルスであるオンコウイルス亜科のヒトTリンパ球向性ウイルス-1 (human T-cell lymphotropic virus type 1 : HTLV-I) 感染が関連した脊髄症である。1980年HTLVが発見され, 翌年にはHTLVが成人T細胞白血病 (adult T-cell leukemia : ATL) の原因ウイルスと確認された。1985年6月に鹿児島大学医学部附属病院でHAM患者第一例が発見された。1986年11月からは, 献血のHTLV-Iスクリーニングが開始され, その後, スクリーニングを受けた血液由来のHAM発症はない¹⁾。HAMは2008年に厚生労働省特定疾患に指定されたが, 慢性進行性の疾患であり医療費軽減措置を含む総合的なHAM対策の充実が望まれる。

2 疫学

最近のHTLV-1感染者および第三次HAM患者全国調査の結果では, HTLV-1感染者は全国で約108万人存在し, 関東, 関西などの都市圏でHAM患者が増加していることが明らかとなった(図1)。1995年以降は高齢発症のHAM患者が多く, 高齢発症割合(65歳以上)は, 1994年以前は4/317例(1.3%), 1995年以降は122/464例(26.3%)であった。筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis : ALS) の有病率との比較に基づいて, HAMの有病率は3.0人/人口10万人と推定された。

3 臨床症状

HAMは, 緩徐進行性で対称性の錐体路障害所見が前景に立つミエロパチーであり, 両下肢近位筋優位の筋力低下と痙性による歩行障害を示す。膝蓋腱反射, アキレス腱

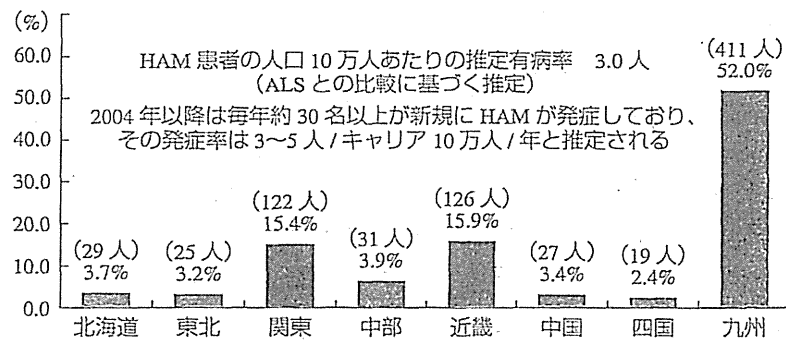


図1 第3次HAM全国調査で登録されたHAM患者790名の地域分布
(出雲周二, 他: 神経内科 2011;75:369-373. より)

① ツツ

下肢の異常感覚や排尿障害が前面に出ている場合でも腱反射亢進や病的反射の出現を認めることがある。

反射は亢進し、腹壁反射は消失し、明瞭な Babinski 反射がみられる。下顎反射は通常正常で亢進例は 27% にすぎない。内反尖足を高率に認める。HAM の末期には、腱反射が低下し、著明な筋委縮を示すこともある。通常、両上肢は筋力低下などの自覚症状を欠いているが、腱反射は亢進していることが多い。重症例では呼吸障害に加えて上肢の著明な脱力をきたした例もある。

約 7 割の症例に下肢優位の感覚障害を認めるが、運動障害に比して軽度であることが多い。胸髄に感覚障害のレベルを認めることがあるが、境界は不鮮明であることが多い。まれに、感覚障害が主症状である例もある。

一方、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、主訴となることも多い。下半身の発汗障害、起立性低血圧、インポテンツなども認められる。手指振戦、運動失調、眼球運動障害、軽度の認知機能低下を示す例もある。

まれに軽度の認知機能低下を認める例もある。若年発症例では低身長傾向がある。その他の HTLV-1 関連症状として、大脳白質変性症、肺炎、関節症、ぶどう膜炎、Sjögren 症候群、慢性甲状腺炎、糖尿病、偽性副甲状腺機能低下症、筋炎、魚鱗癬、末梢神経障害や ATL の合併例も報告されている²⁾。

抗 HTLV-1 抗体は血清、髄液ともに陽性で、診断上重要である。健常キャリアーや ATL 患者に比して抗体価が高値のことが多い。また、HAM では HTLV-1 キャリアーと比較して、末梢血リンパ球中の HTLV-1

プロウイルス量が増加していることも特徴である。末梢血所見では、白血球数は軽度減少する傾向にあり、核の分葉化を示すリンパ球が散見される例があるが、ATL でみられるフラワー細胞はまれで、典型的なフラワー細胞の出現は ATL の合併を考える必要がある。髄液では軽度の蛋白、細胞数の増加がみられ、核の分葉化したリンパ球がみられる例もある。髄液中のネオプテリンや CXCL10 (IP10) は高値で、活動性炎症を反映していると考えられ、その変動は病勢の把握に重要である。

脊髄 MRI では脊髄の局所的な病変を指摘できる例は比較的少ないが、脊髄の腫大や脊髄内異常信号を示す場合もある。長期経過例では胸髄全体が萎縮していることが多い。頭部 MRI T2 強調画像で大脳白質や橋に強信号域が散在してみられる例がある。電気生理学的には下肢の体性感覚誘発電位 (SEP) での中枢伝導障害の所見、傍脊柱筋の針筋電図で軽度の脱神経所見がみられるのが特徴的である。

4 病理生理

HAM では胸髄中下部の左右対称性の側索、前側索、後索腹側部の変性、血管周囲から実質内に広がる小円形細胞の浸潤がみられ、慢性炎症が持続していると考えられている。HTLV-1 mRNA およびプロウイルス DNA は浸潤単核細胞内の CD4 陽性 T リンパ球内のみ確認される。HAM の発症には宿主側とウイルス側の発症関連要因 (HLA、ウイルスタイプなど) が関与している。脊髄病巣部の HTLV-1 感染 CD4 陽性 T リンパ球とそれを攻撃する HTLV-1 特異的 CD8 陽性 T リンパ球との相互作用により種々のサイトカインが持続的に放出され、神経組織を傷害していると想定されている (bystander 効果)。HAM では、HTLV-1 basic leucine zipper factor (HBZ)、IFN- γ + CD4 + CD25 + CCR4 + T 細胞 (T_{HAM})、

表1 HAM 診断のポイント

- 1) 緩徐進行性で対称性の錐体路障害所見が前景に立つ脊髄障害
- 2) 髄液・血清中抗 HTLV-1 抗体が陽性である
- 3) ミエロパチーをきたす他の疾患を除外できる
頸椎症、多発性硬化症(MS)、視神経脊髄炎(NMO)などの鑑別が重要であり、特に、髄液・血清中抗 HTLV-1 抗体陽性の頸椎症や MS、NMO などに注意。

FoxP3+CD4+T 細胞, CXCL10(IP10) などが HAM の病態に関与している。HTLV-1 感染細胞が IFN- γ を産生し、IFN- γ がアストロサイトに作用して CXCL10 を分泌させ、CXCL10 が CXCR3 を介して感染細胞を脊髄にさらに誘導する“positive feedback loop”が HAM における慢性炎症を惹起していることが示唆されている³⁾。

5 診断

HAM の診断は典型例では比較的容易であるが、頸椎症性脊髄症、多発性硬化症(MS)、視神経脊髄炎(NMO)などの鑑別が重要であり、特に、髄液・血清中抗 HTLV-1 抗体陽性の頸椎症や MS・NMO の場合に診断に難渋することがある。抗 HTLV-1 抗体価、HTLV-1 プロウイルス量、抗アクアポリン4抗体、電気生理学的検査所見が参考となる(表1)。一般的に緩徐進行性であるが、時に急速に進行する例がある。急速進行を示す HAM 患者の定義は、発症2年以内に両杖歩行レベル以上に悪化、または、3～6か月以内に“納の運動障害重症度”が1段階以上の悪化としている。歩行不能例では平均約12年で自立歩行不能に至っている。一方、長期経過例では、症状の重症度にかかわらず進行がほとんどみられない例も多い。

6 治療

HAM の治療として、副腎皮質ステロイ



骨盤周囲・体幹筋のリハビリテーションが重要性である。

ド、インターフェロン α 注(保険適用あり)などが行われるが根治的な治療法はない。比較的急速に症状が進行している例には、副腎皮質ステロイド大量投与が有効な場合がある。痙縮に対してバクロフェン髄注療法(ITB療法)が保険適用となっているが、われわれは、HAM患者4例にITB療法用ポンプの埋め込み術を行い、継続的なりハビリテーション(リハビリ)を施行した。4例ともに下肢痙性および歩行の改善を認めた。

HAM の治療において、継続的なりハビリは必須である。痙性のコントロールと体幹筋の再教育・強化を行うことで体幹を円筒状に強化保持し、骨盤周囲筋の再教育・強化を行うことで、足の振り出しがスムーズになりリハビリ効果の向上に役立つと考えられる⁴⁾。

ロボットスーツ HAL[®] は CYBERDYNE(株)により開発された装着型動作支援機器で OMD5 度以上の HAM 症例が HAL 装着歩行練習に適応していると考えている。現在、医師主導治験が進行中である。ATL に対するヒト化抗 CCR4 モノクローナル抗体が認可されたが、CCR4 は HAM における感染細胞のマーカーとしても重要である。現在、ヒト化抗 CCR4 モノクローナル抗体の HAM に対する安全性・有効性の医師主導治験が進行中である。HTLV-1 対策が強化の一つとして新たな厚生労働省研究班が組織され、全国的な HAM 患者登録事業(HAM ねっと(<http://hamtsp-net.com/>))がスタートした。また、ATL 研究者も含めた「HTLV-1 研究会・合同班会議」が組織され年々活発になっており、HAM 研究は新たな時代を迎えている。

DON'Ts

- 副腎皮質ステロイドの漫然投与はしない。
- HAM と ATL を混同してはならない。

文献

- 1) Osame M, et al.: Ann Neurol 1987; 21: 117-122
- 2) 納光弘, 他: 日本内科学会雑誌 2003; 92: 1673-1682
- 3) Ando H, et al.: Brain 2013; 26. [Epub ahead of print]
- 4) 武澤信夫, 他: 神経内科 2011; 75: 393-401

京都府立医科大学附属北部医療センター 中川正法

9. レトロウイルス感染症 (HTLV-1 と HIV)

Retrovirus infection (HTLV-1 and HIV)

中川 正法*

レトロウイルスは逆転写酵素をもつ一本鎖 RNA ウイルスである。オンコウイルス亜科の HTLV (ヒト T 細胞白血病ウイルス)-1, HTLV-2 や、レンチウイルス亜科の HIV (ヒト免疫不全ウイルス)-1, HIV-2 などがヒトに感染して、神経疾患である HAM (HTLV-1 associated myelopathy : HTLV-1 関連脊髄症) や NeuroAIDS (HIV 感染にともなう神経合併症) を引き起こす。HTLV-1 感染者数は約 108 万人と推定され、HAM 患者が大都市圏で増加傾向となっている。T_{HAM} の発見をはじめ、HAM の免疫学的病態解明が進んでいる。HIV 感染者の長期予後の改善にともない、HIV 関連神経認知障害 (HIV-associated neurocognitive disorders : HAND) の増加が指摘されている。

Key Words : Retrovirus / Neurologic complications / HAM / T_{HAM} / HAND

I HAM (HTLV-1 関連脊髄症)

1980年、HTLV (ヒト T 細胞白血病ウイルス) が発見され、1981年には HTLV が成人 T 細胞白血病 (ATL) の原因ウイルスであると確認された。1985年6月に鹿児島大学第三内科で HAM (HTLV-1 associated myelopathy : HTLV-1 関連脊髄症) 患者第一例が発見された¹⁾。1986年11月からは献血の HTLV-I スクリーニングが開始され、その後、スクリーニングを受けた血液製剤による HAM 発症はない。2008年に HAM は厚生労働省特定疾患に指定されたが、慢性進行性の疾患であり、医療費軽減措置を含む総合的な HTLV-1 対策の充実が望まれる。

1. HAM の疫学

最近、HTLV-1 感染者および第三次 HAM 患者全国調査が行われた。その結果、HTLV-1 感染者は全国で約 108 万人存在し²⁾、関東、関西などの

都市圏で HAM 患者が増加していた (図1)³⁾。また、1995年以降は高齢発症の HAM 患者が多く、高齢発症割合 (65歳以上) は1994年以前の1.3%から、1995年以降は26.3%に増加していた。ALS (筋萎縮性側索硬化症) の有病率との比較に基づいて HAM の推定有病率は3.0人/人口10万人と推定された。

2. HAM の病態

HAM では、胸髄中下部の左右対称性の側索、前側索、後索腹側部の変性、血管周囲から実質内に広がる小円形細胞の浸潤がみられ、慢性炎症が持続していると考えられている。HTLV-1 mRNA およびプロウイルス DNA は浸潤単核細胞内の CD4 陽性 T リンパ球内のみ確認される。

HAM の発症にはホスト側とウイルス側の発症関連要因 (HLA, ウイルスタイプなど) が関与している。脊髄病巣部の HTLV-1 感染 CD4 陽性 T リンパ球と、それを攻撃する HTLV-1 特異的 CD8

*京都府立医科大学附属北部医療センター 病院長 / 京都府立医科大学大学院医療フロンティア展開学 教授
Masanori Nakagawa

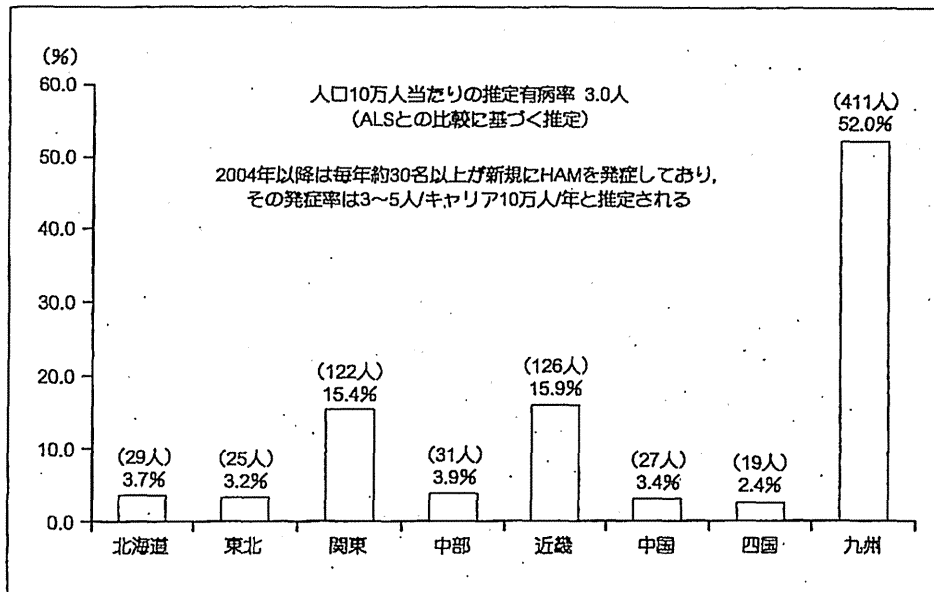


図1 第三次 HAM 全国調査で登録された HAM 患者 790 名の地域分布

HTLV-1 感染者は全国で約 108 万人存在し、関東、関西などの都市圏で HAM 患者が増加している。

HAM : HTLV-1 関連脊髄症, HTLV : ヒト T 細胞白血病ウイルス, ALS : 筋萎縮性側索硬化症 (文献3より)

陽性 T リンパ球との相互作用により種々のサイトカインが持続的に放出され、神経組織を傷害していると想定されている (by stander 効果)。

HAM では、HTLV-1 basic leucine zipper factor (HBZ), IFN (インターフェロン)- γ + CD4 + CD25 + CCR4 + T 細胞 (T_{HAM}), FoxP3 + CD4 + T 細胞, CXCL10 (IP10) などがその病態に関与している。HTLV-1 感染細胞が IFN- γ を産生し、IFN- γ がアストロサイトに作用して CXCL10 を分泌させ、CXCL10 が CXCR3 を介して感染細胞を脊髄にさらに誘導する “positive feedback loop” が、HAM における慢性炎症を惹起していることが示唆されている⁴⁾。

3. HAM の臨床症状

HAM は緩徐に進行する対称性の錐体路障害所見が前景に立つミエロパチーであり、両下肢近位筋優位の筋力低下と痙性による歩行障害が特徴的である。膝蓋腱反射・アキレス腱反射が亢進し、腹壁反射が消失し、明瞭なバビンスキー反射がみられる。下顎反射の亢進例は 27% に過ぎない。内反尖足を高率に認める。HAM の末期には腱反射が低下し、著明な筋萎縮を示すこともある。通常、両上肢は筋力低下などの自覚症状を欠いているが、腱反射は亢進していることが多い。重症例では呼吸障害に加えて上肢の著明な脱力をきたした例もある。約 7 割の症例に下肢優位の感覚障害を認めるが、運動障害に比して軽度であることが多

HTLV (ヒト T 細胞白血病ウイルス)

ATL (成人 T 細胞白血病)

HAM (HTLV-1 associated myelopathy ; HTLV-1 関連脊髄症)

ALS (筋萎縮性側索硬化症)

HBZ (HTLV-1 basic leucine zipper factor)

IFN (インターフェロン)

い。胸髄に感覚障害のレベルを認めることがあるが、境界は不鮮明であることが多い。まれに、感覚障害が主症状である例もある。

一方、自律神経症状は高率にみられ、排尿困難、頻尿、便秘などの膀胱直腸障害は病初期より顕著であることが多い。下半身の発汗障害、起立性低血圧、インポテンツなども認められる。手指振戦、運動失調、眼球運動障害を示す例もある。まれに軽度の認知機能低下を占める例もある。若年発症例では低身長傾向がある。その他の HTLV-1 関連症状として、大脳白質変性症、肺炎、関節症、ぶどう膜炎、Sjögren 症候群、慢性甲状腺炎、糖尿病、偽性副甲状腺機能低下症、筋炎、魚鱗癬、末梢神経障害や、ATL の合併例も報告されている¹¹⁾。

抗 HTLV-1 抗体は、血清、髄液ともに陽性であり、診断上重要である。健常キャリアや ATL 患者に比して抗 HTLV-1 抗体価が高値である。また、HAM では HTLV-1 キャリアと比較して、末梢血リンパ球中の HTLV-1 プロウイルス量が増加していることも特徴である。末梢血所見では白血球数は軽度減少する傾向にあり、核の分葉化を示す異型リンパ球が散見される例があるが、ATL でみられるフラワー細胞はまれで、典型的なフラワー細胞の出現は ATL の合併を考える必要がある。

脳脊髄液では、軽度のタンパク、細胞数の増加がみられ、核の分葉化した異型リンパ球がみられる例もある。髄液中のネオプテリンや CXCL10 (IP10) は高く、活動性炎症を反映していると考えられ、その変動は病勢の把握に重要である⁴⁾。

脊髄 MRI では脊髄の局所的な病変を指摘できる例は比較的少ないが、脊髄の腫大や脊髄内異常信号を示す場合もある。長期経過例では胸髄全体が萎縮していることが多い。頭部 MRI T2 強調画像で大脳白質や橋に強信号域が散在してみられる例がある⁶⁾。電気生理学的検査では、下肢体性感覚

誘発電位 (SSEP) の中枢伝導障害の所見、傍脊柱筋の針筋電図で軽度の脱神経所見がみられるのが特徴的である。

4. HAM の診断上の注意点

多発性硬化症、視神経脊髄炎、頸椎症性脊髄症などとの鑑別に注意を要する。抗 HTLV-1 抗体価、HTLV-1 プロウイルス量、抗アクアポリン 4 抗体、電気生理学的検査所見が参考となる⁶⁾⁷⁾。一般的に緩徐進行性であるが、ときに急速に進行する例がある。急速進行を示す HAM 患者の定義は、発症 2 年以内に両杖歩行レベル以上に悪化、または、3~6 カ月以内に納の運動障害重症度 (Osame's Motor Disability Score: OMDS) が 1 段階以上の悪化としている。

5. 治療

HAM の治療として、副腎皮質ステロイド、IFN- α 注射などが行われるが根治的な治療法はない。前述の急速進行例では副腎皮質ステロイド大量静注投与が有効な場合がある⁸⁾。痙縮に対してバクロフェン髄注 (ITB) 療法が保険適応となっているが、我々は HAM 患者 4 例に ITB 療法用ポンプの埋め込み術を行い、継続的なりハビリを施行した。4 例ともに下肢痙性および歩行の改善を認めた。ロボットスーツ HAL は CYBERDYNE 株式会社により開発された装着型動作支援機器で、OMDS 5 度以上の HAM 症例が HAL 装着歩行練習に適応していると考えている。現在、医師主導治験が進行中である。

HAM の治療において継続的なりハビリは必須である。痙性のコントロールと体幹筋の再教育・強化を行うことで体幹を円筒状に強化保持し、骨盤周囲筋の再教育・強化を行うことで足の振り出しがスムーズになり、リハビリ効果の向上に役立つと考えられる (図 2)⁹⁾。

ATL に対するヒト化抗 CCR4 モノクローナル抗体が認可されたが、CCR4 は HAM における感染細胞のマーカーとしても重要である。現在、ヒ

SSEP (下肢体性感覚誘発電位)

OMDS (Osame's Motor Disability Score ; 運動障害重症度)

ITB (バクロフェン髄注)

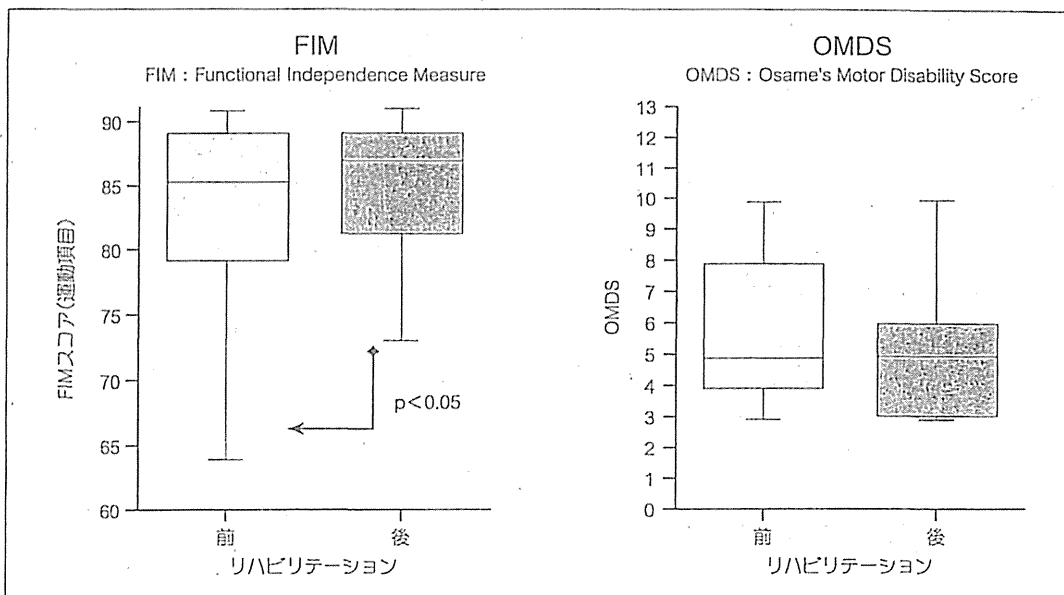


図2 HAMに対するリハビリ効果

HAM 症例 15 例 (男性 3 例, 女性 12 例) に 4 週間の集中リハビリを行った。FIM の有意な改善を認めた。
HAM : HTLV-1 関連脊髄症, HTLV : ヒト T 細胞白血病ウイルス

(文献 9 より)

ト化抗 CCR4 モノクローナル抗体の HAM に対する安全性・有効性の医師主導治験が進行中である。HTLV-1 対策強化のひとつとして新たな厚生労働省研究班が組織され, 全国的な HAM 患者登録事業 (HAM ねっと : HAM 患者登録サイト) がスタートし, すでに 460 名以上が登録されている (図 3)。

II HIV 感染症

厚生労働省エイズ動向委員会の報告では, 2013 年の HIV (ヒト免疫不全ウイルス) 感染者と AIDS 患者をあわせた新規報告数は 1,590 件 (新規 HIV 感染者報告数 1,106 件, 新規 AIDS 患者報告数 484 件) で過去最多となっている。東京, 大阪, 名古屋の三大都市を含む地域からの報告数が多数 (約 83%) を占めている。凝固因子製剤によ

る感染例を除いた 2013 年末までの累計は, HIV 感染者 15,812 件, AIDS 患者 7,203 件で計 23,015 件となり, 依然として増加傾向が続いている (図 4)。新規報告数の約 3 割が AIDS 発症時にはじめて HIV に感染していることが判明しており, AIDS 発症前に HIV 感染を早期発見することが重要である。

HIV 感染によって引き起こされる神経障害は NeuroAIDS と総称される。Combined antiretroviral therapy (cART) により全 NeuroAIDS の発症は大幅に減少したが, HIV 感染者の長期生存により HIV 関連神経認知障害 (HIV-associated neurocognitive disorders : HAND) のリスクが高まることが指摘されている¹⁰⁾。

1. HIV 関連神経認知障害 (HAND)

これまで AIDS-dementia complex (ADC) と言

HIV (ヒト免疫不全ウイルス)

cART (combined antiretroviral therapy)

HAND (HIV-associated neurocognitive disorders ; HIV 関連神経認知障害)

ADC (AIDS-dementia complex)

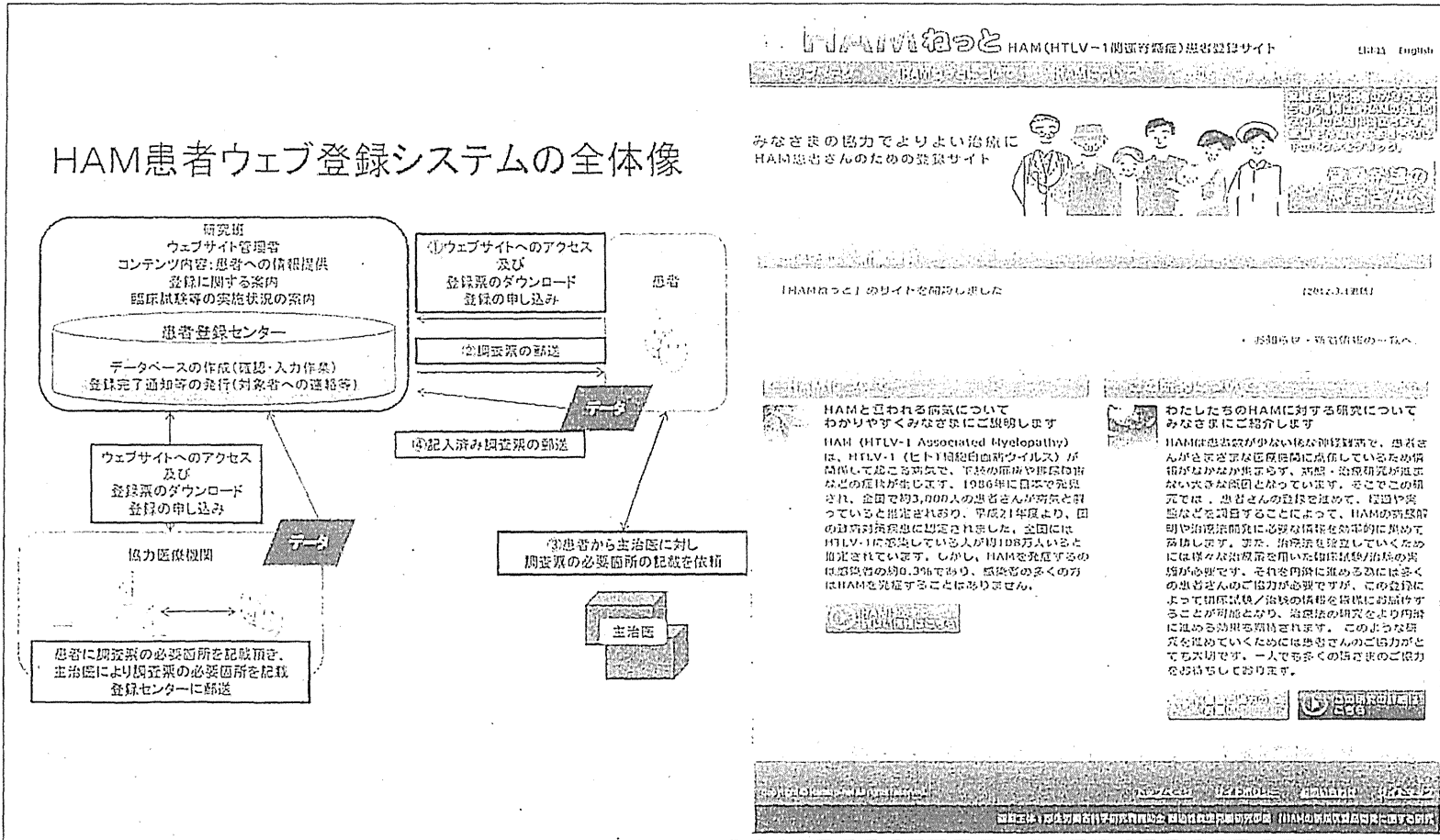


図3 HAM患者登録システム(左)とHAMねっと(右)

このシステムは「HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の新規医薬品開発に関する研究」班 (研究代表者聖マリアンナ医科大学・山野嘉久先生) によって運営されている。HAM ねっと事務局は聖マリアンナ医科大学難病治療研究センターにある。全国各地から 460 名以上の申込みあり。

(HAM ねっと : HAM 患者登録サイト < <http://hamtsp-net.com/> > より筆者作成)

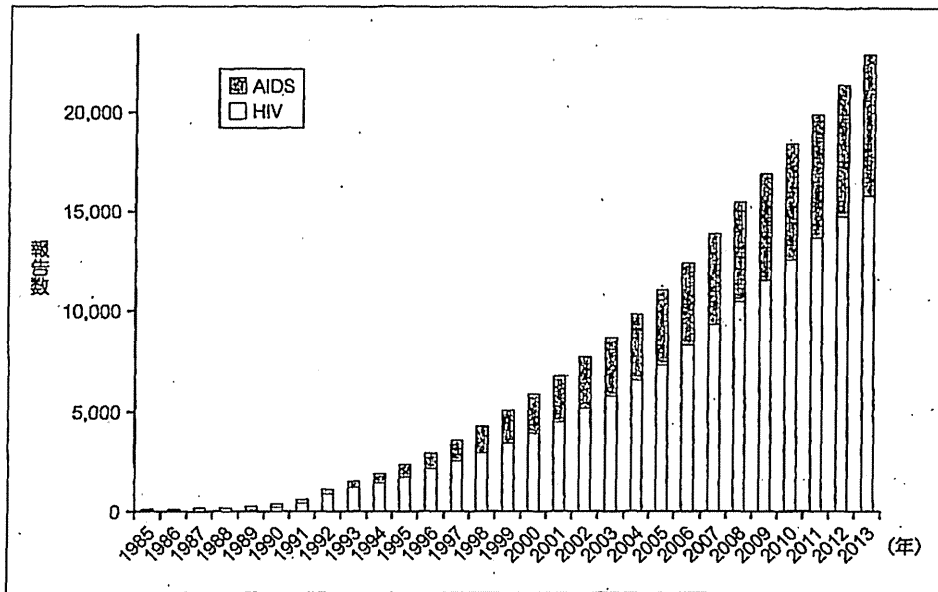


図4 HIV感染者およびAIDS患者の累計報告数

わが国では依然として、HIV感染者、AIDS患者ともに増加傾向が続いている。新規報告数の約3割がAIDS発症時にはじめてHIVに感染していることが判明しており、AIDS発症前にHIV感染を早期発見することが重要である。

HIV：ヒト免疫不全ウイルス

(厚生労働省エイズ動向委員会ホームページより)

われていたが、より広い概念としてHANDが提唱されている(図5)¹³⁾。HANDは、無症状のHIV感染者の約30%、AIDS患者の約50%にみられると言われ、European AIDS Clinical Society (EACS)がHIV-associated neurocognitive impairment (NCI)のガイドラインを2011年に発表している(<http://www.eacsociety.org>)。

HANDは、2つ以上の認知領域の機能低下(<1SD)はあるが日常生活に支障はない無症候性神経心理学的障害(asymptomatic neurocognitive impairment: ANI)、2つ以上の認知領域の機能低下(<1SD)と日常生活に軽度の障害がある軽度神経認知障害(HIV-associated mild neuro-

cognitive disorder: MND)、および、2つ以上の認知領域の顕著な低下(<2SD)と著しい機能障害を認めるHIV関連認知症(HIV-associated dementia: HAD)に分類される。

HANDの発症要因として、HIV感染後の長期生存、中枢神経におけるHIV増殖と炎症反応の持続、抗ウイルス薬等の治療薬への累積曝露量、慢性炎症反応による血管障害の悪化、加齢にともなう疾患(高血圧症、脂質異常症など)、神経変性疾患の影響などが指摘されている。また、cARTの早期開始と認知機能の長期的な予防効果が問題となっている。

EACS (European AIDS Clinical Society)

NCI (HIV-associated neurocognitive impairment)

ANI (asymptomatic neurocognitive impairment; 無症候性神経心理学的障害)

MND (HIV-associated mild neurocognitive disorder; 軽度神経認知障害)

HAD (HIV-associated dementia; HIV関連認知症)

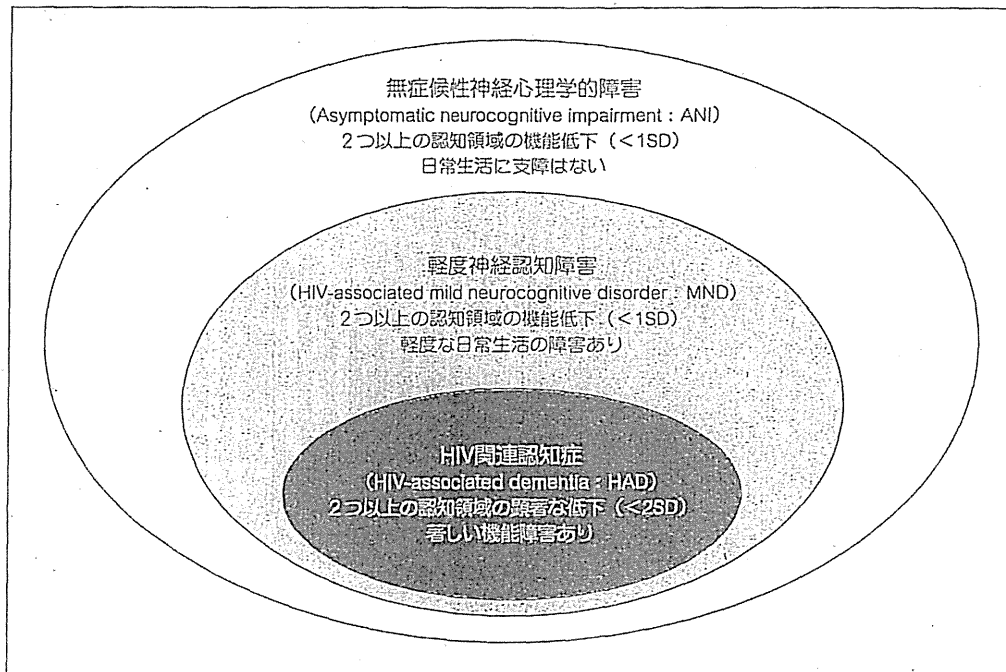


図5 HIV 関連神経認知障害 (HIV-associated neurocognitive disorders : HAND) の概念図

Combined antiretroviral therapy (cART) により HIV 感染者の免疫機能は改善し, HAD は減少したが, ANI, MND が大きな問題として残っている。

HIV : ヒト免疫不全ウイルス

(文献 11 より筆者作成)

2. AIDS 脳症の病態

AIDS 脳症の病態には脳内血管周囲に存在する HIV-1 感染マクロファージとミクログリアが重要な役割を担っている。AIDS 脳症の脳より検出される HIV ウイルスは CCR5 をコレセプターとするマクロファージ指向性 HIV であり, 神経細胞やオリゴデンドログリアへの直接の感染増殖はなく, 間接的細胞障害がその病態の中心であると考えられている (図6)¹²⁾。血管周囲にみられるマクロファージは, CD163, CD68, CD387 陽性であり, HIV を産生している細胞もある。これらのマクロファージからアストロサイトへ HIV が感染していくと考えられる。

AIDS 脳症の病理像として, 多核巨細胞をとまなう HIV 脳炎と大脳皮質の神経変性病態が知ら

れている¹³⁾。HIS (human immune system) -HIV マウスモデル(ヒトマウスキメラモデル)などのエイズ脳症マウスモデルの開発を通じた病態解明が期待される¹²⁾。

3. HAND の臨床症状

初期症状として, 注意力・集中力の低下, 健忘, 思考・問題処理能力の低下, 無気力, 興味の喪失, 気分障害などがみられる。症状の進行にともない, 幻覚, 妄想, 気分の変動などの多様な精神症状を合併することもある。さらに, 歩行障害, 振戦, 巧緻運動障害などがみられるようになり, 末期には広範な認知機能障害を示し, 植物状態となる¹⁴⁾。

4. 高次脳機能評価バッテリーと神経画像所見
HIV 感染者の高次脳機能評価法として国際的

HIS (human immune system)

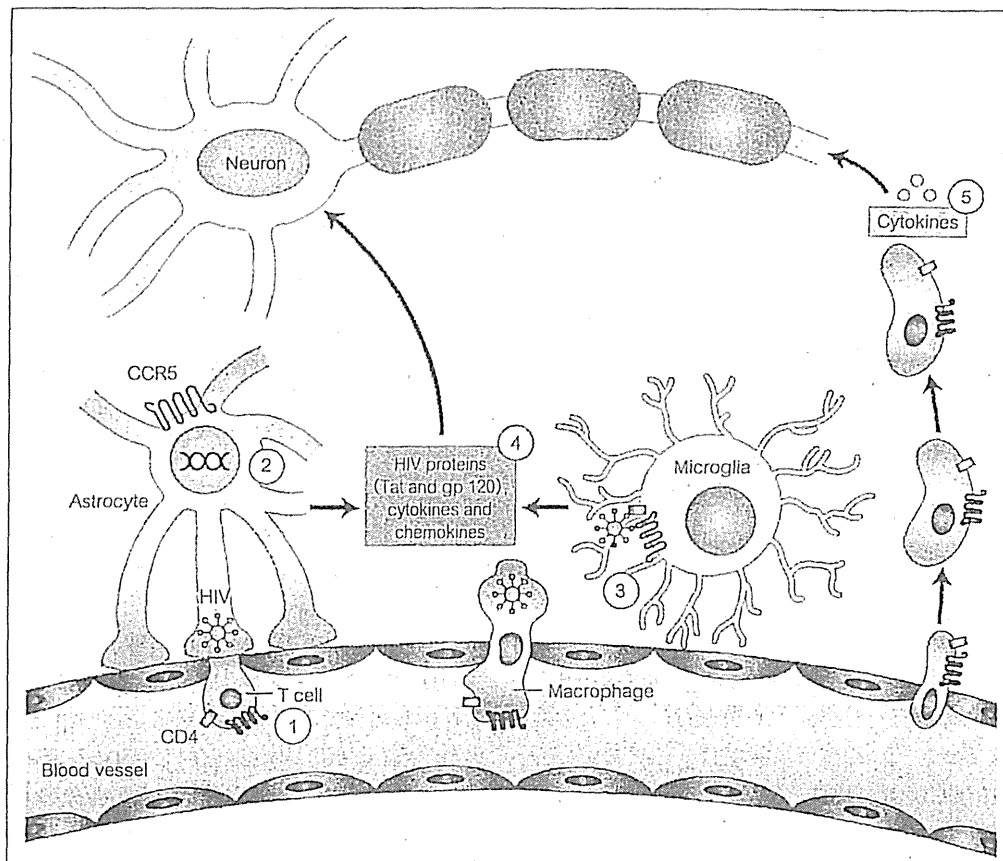


図6 推定される HAND の発症メカニズム

①感染T細胞とアストロサイトの直接的接触によるウイルスシナプスを介したHIVの感染, ②アストロサイトに感染したHIVはゲノムに取り込まれ潜在化, ③HIV感染マクロファージは感染初期に脳内に侵入し, HIVはCD4/CCR5複合体に結合し, 血管周囲のマクロファージやミクログリアに感染, ④HIV感染マクロファージやアストロサイトは神経障害性物質 (Tat, gp120, サイトカイン, ケモカイン) を放出し, 間接的に神経細胞を傷害, ⑤中枢神経における持続的なHIVの増殖は活性化されたT細胞の侵入を促進する。侵入したT細胞から神経障害性の炎症性サイトカインが放出される。

HAND: HIV関連神経認知障害, HIV: ヒト免疫不全ウイルス

(文献 12 より改変)

HIV 認知症スケール (IHDS) があるが, HAND の初期状態を評価するには難点がある。

我々は IHDS に, 遂行機能, 注意, 視空間能力, 言語機能, 総合認知機能を評価する検査法を組み合わせた評価バッテリーを作成した (表 1)¹⁵⁾。自験例での検討では, HIV 感染者群では, RCMT,

ROCFT (Raven's Matrices, Rey-Osterrieth complex figure test) の再生, 数唱, 符号問題で低下が目立ち, 記憶, 注意, 遂行機能の障害が示唆された。

頭部 MRI では, 進行性の全般的な脳萎縮, 左右対称性の白質病変を認める。脳血流 SPECT では,

IHDS (国際的 HIV 認知症スケール)

RCMT (Raven's Matrices)

ROCFT (Rey-Osterrieth complex figure test)

表1 HIV感染者用の高次脳機能評価バッテリー (所要時間 約 50 分間)

- ① IHDS (国際的 HIV 痴呆スケール)
- ② Raven's Matrices (遂行機能)
- ③ Rey-Osterrieth complex figure test (記憶)
- ④ 数唱 (記憶, 注意)
- ⑤ 符号問題 (複雑注意能力)
- ⑥ Draw a Clock Test (視空間能力)
- ⑦ Word Fluency Test (言語機能)
- ⑧ Mini Mental State Examination (MMSE) (総合認知機能)

HIV感染者の高次脳機能評価法として、IHDSに遂行機能、注意、視空間能力、言語機能、総合認知機能を評価する検査法を組み合わせた評価バッテリーを作成した。HIV感染者群では、記憶、注意、遂行機能の障害が示唆された。

HIV: ヒト免疫不全ウイルス

(文献 15 より)

前頭葉、頭頂葉の軽度血流低下を認めることが多い。神経画像所見の左右差が顕著な場合は、リンパ腫、PML (進行性多巣性白質脳症) などとの鑑別が重要である。脳髄液所見では、HIV RNA 量、MCP-1 (CCL2), CXCL2 (IP10), ネオプテリン, $\beta 2$ ミクログロブリン, キノリン酸, 腫瘍壊死因子, マトリックスメタロプロテアーゼなどが HAND の重症度に応じて上昇する。ニューロフィラメント軽鎖, タウタンパク, 14-3-3 タンパクなども上昇しており, 治療効果の指標として利用できる¹⁶⁾。

5. HAND の治療法

病初期からの治療開始が必要であり, CD4 陽性 T リンパ球数が $350/\mu\text{L}$ より多い段階での治療開始が推奨されている。服薬率 100% を目標に基本的に生涯にわたって継続する。中枢神経系 (CNS) への移行度と有効性 (CPE: CNS penetration-effectiveness) に基づいて抗 HIV 薬の分類がなされている (表 2)¹⁷⁾。

6. 免疫再構築症候群と AIDS 脳症

免疫再構築症候群 (immune reconstitution in-

flammatory syndrome: IRIS) は, cART 開始後に HIV ウイルス量が減少し, CD4 陽性 T 細胞が上昇する過程でみられる感染・炎症の再燃・顕在化を言う。cART 開始後 60 日以内に IRIS を発症することが多い。cART 中の 35% の患者が IRIS を発症し, 中枢神経系の IRIS は 1.0% 弱の cART 中患者にみられるとの報告がある。IRIS に対して副腎皮質ステロイドの投与が有効な場合もあるが死に至ることも多く, IRIS の病態解明が NeuroAIDS の治療において重要な課題である¹⁸⁾。

7. 神経系日和見感染症

HIV 感染者の神経系日和見感染症は 1/千人程度の頻度でみられ, PML: 0.7/千人, トキソプラズマ脳炎: 0.4/千人, クリプトコックス髄膜炎: 0.2/千人との報告がある (重複感染あり)。HIV 関連の神経系日和見感染症は CD4 陽性 T 細胞数が 200 細胞/ μL 以下になった場合に顕在化しやすいが, IRIS との鑑別などに難渋することもまれではない。その診断と治療に関するアルゴリズムが提案されている¹⁹⁾。

PML (進行性多巣性白質脳症)

CNS (中枢神経系)

CPE (CNS penetration-effectiveness)

IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome ; 免疫再構築症候群)

表2 中枢神経系への移行度と有効性 (CPE: CNS penetration-effectiveness) に基づく抗 HIV 薬のランク付け

CPE スコア	0	0.5	1
核酸系逆転写酵素阻害剤	ジダノシン テノホビル ザルシタビン アデホビル	エムトリシタビン ラミブジン サニルブジン	アバカビル ジドブジン
非核酸系逆転写酵素阻害剤		エファビレンツ	テラビルジン ネビラピン
プロテアーゼ阻害剤 /r	ネルフィナビル リトナビル サキナビル サキナビル/r チプラナビル/r	アンブレナビル アタザナビル ホスアンブレナビル インジナビル	アンブレナビル アタザナビル/r ホスアンブレナビル/r インジナビル/r ロピナビル/r
エントリー阻害薬	エンフュービルタイド T-1249		マラビロク ビクリビロク
インテグラーゼ阻害剤		ラルテグラビル エルビテグラビル	

/r: リトナビル含有

抗 HIV 薬の化学特性, 髄液中濃度, 治療効果などに基づいて, 抗 HIV 薬のランク付け (CPE スコア) がなされている。CPE スコア: 0 (low), 0.5 (intermediate), 1 (high)。

CNS: 中枢神経系, HIV: ヒト免疫不全ウイルス

(文献 17 より改変)

8. HIV 関連脊髄症

HIV 関連脊髄症は vacuolar myelopathy とも言われ, 側索・後索にマクロファージの活性化と空胞変化が顕著である。臨床的には緩徐進行性の痙性対麻痺で, 感覚性運動失調, 神経因性膀胱を合併することが多い。海外では AIDS 患者の 5~10% に臨床症状が認められ, 剖検例の 50% に認めると言われている²⁰⁾。わが国の AIDS 患者ではその頻度は低く, 剖検例でも 10% 以下である。HTLV-1, 梅毒, 結核, サイトメガロウイルス, ヘルペスウイルスなどによる脊髄炎との鑑別が必要である。

9. HIV 関連末梢神経障害

HIV 感染にともなう末梢神経障害として, 多発

脳神経炎, 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP), 感覚優位多発神経炎などがある。HIV 関連感覚優位多発神経炎 (HIV-SN) は HIV 自体に関連した多発神経炎と HIV 治療にともなう薬剤性末梢神経障害が含まれるが, 両者の鑑別は困難なことが多い。

HIV-SN は“痛み”または“不快な異常感覚”が特徴であり, 歩行時や夜間に悪化する。神経伝導検査では軸索性感覚神経障害を認める。現時点では HIV-SN に対する有効な治療法はないが, 適切な cART の使用と免疫療法 (IVIg [免疫グロブリン大量点滴静注療法], 副腎皮質ステロイドなど) が有効な場合がある²¹⁾。

CIDP (慢性炎症性脱髄性多発根神経炎)

HIV-SN (HIV 関連感覚優位多発神経炎)

IVIg (免疫グロブリン大量点滴静注療法)

＜謝 辞＞

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金(エイズ研究事業)「NeuroAIDSの発症病態と治療法の開発を目指した長期フォローアップ体制の構築に関する研究(H18-エイズ-一般-009)」, 同(難治性疾患克服研究事業)「重症度別治療指針作成に資すHAMの新規バイオマーカー同定と病因細胞を標的とする新規治療法の開発」班, および, 同「HTLV-1関連脊髄症(HAM)の新規医薬品開発に関する研究」班の助成を受けて行われた。

文 献

- 1) Osame M, Matsumoto M, Usuku K, et al: Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to HTLV-I and adult T-cell leukemia-like cells. *Ann Neurol* 21:117-122, 1987.
- 2) Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K: Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. *J Med Virol* 84: 327-335, 2012.
- 3) 出雲周二, 松崎敏男, 久保田龍二: HAMの新しい展開. *神経内科* 75: 369-373, 2011.
- 4) Ando H, Sato T, Tomaru U, et al: Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain* 136 (Pt 9): 2876-2887, 2013.
- 5) 納光弘, 宇宿功市郎, 梅原藤雄ほか: HAMの病態と治療. *日本内科学会雑誌* 92:1673-1682, 2003.
- 6) 梅原藤雄: HAMの臨床的多様性. *神経内科* 75: 374-379, 2011.
- 7) Koga M, Takahashi T, Kawai M, et al: Neuro-myelitis optica with HTLV-1 infection: different from acute progressive HAM? *Intern Med* 48: 1157-1159, 2009.
- 8) 山野嘉久, 佐藤知雄: 免疫性神経疾患-基礎・臨床研究の最新知見 -HTLV-1関連脊髄症(HAM)の病態・治療とバイオマーカー. *日本臨床* 71 (5): 870-875, 2013.
- 9) 武澤信夫, 奥田求己, 中川正法: HAMのリハビリテーション. *神経内科* 75: 393-401, 2011.
- 10) Croucher A, Winston A: Neurological complications of HIV. *Medicine* 41 (8) 450-455, 2013.
- 11) Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al: Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 69: 1789-1799, 2007.
- 12) Jaeger LB, Nath A: Modeling HIV-associated neurocognitive disorders in mice: new approaches in the changing face of HIV neuropathogenesis. *Dis Models Mechanisms* 5:313-322, 2012.
- 13) Xing HQ, Hayakawa H, Gelpi E, et al: Reduced expression of excitatory amino acid transporter 2 and diffuse microglial activation in the cerebral cortex in AIDS cases with or without HIV encephalitis *J Neuropathol Exp Neurol* 68: 199-209, 2009.
- 14) 三浦義治, 岸田修二: HIV感染に伴う神経疾患. *Brain and Nerve* 65: 275-281, 2013.
- 15) 中川正法: HIV感染と神経合併症. *Clinical Neuroscience* 28: 331-334, 2010.
- 16) Schouten J, Cinque P, Gisslen M, et al: HIV-1 infection and cognitive impairment in the cART era: a review. *AIDS* 25: 561-575, 2011.
- 17) Spudich S, González-Scarano F: HIV-1-related central nervous system disease: current issues in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2: a007120, 2012.
- 18) Zaffiri L, Verma R, Struzzi K, et al: Immune reconstitution inflammatory syndrome involving the central nervous system in a patient with HIV infection: a case report and review of literature. *New Microbiologica* 36: 89-92, 2013.
- 19) Tan IL, Smith BR, von Geldern G, et al: HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol* 11: 605-617, 2012.
- 20) McArthur JC, Brew BJ, Nath A: Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 4: 543-555, 2005.
- 21) Centner CM, Bateman KJ, Heckmann JM: Manifestations of HIV infection in the peripheral nervous system. *Lancet Neurol* 12: 295-309, 2013.

(臥位/夜間高血圧)、昇圧物質の代償性分泌亢進、昇圧薬もこれを増強する。臥位高血圧は脳出血や肥大の原因となる。

炭水化物・糖質摂取は消化管血管を拡張させ、腹腔内血液貯留を増やし、静脈還流を低下させ、自律神経不全では血圧が低下する(食後/食事性低血圧)。

排尿障害は蓄尿障害と排出障害に分類される。前者の症状は頻尿、切迫尿意、切迫性尿失禁などで、過活動膀胱と総称される。後者の症状は排尿困難、残尿、尿閉などである。

自律神経不全では排便障害は便秘が主体である。

④ 診断

直立性低血圧は起立後3分以内に収縮期血圧が 90 mmHg または拡張期血圧が 70 mmHg 以上低下し、持続する状態である。

臥位高血圧は臥位での収縮期血圧が 140 mmHg または拡張期血圧が 90 mmHg 以上の場合である。直立低血圧は食後2時間以内に臥位での収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下する場合とされる。

1日 10 回以上排尿がある場合を頻尿、排尿で睡眠が 2 回以上中断される場合を夜間(頻)尿とする。排出障害の評価には残尿測定が有用である。

指標は、排便が週 3 回未満または排便困難がある場合とする。

1 治療法

① 起立性・食後低血圧

非薬物治療が大切である。端坐位を数分とってかち上げたり、立ちくらんだときは蹲踞姿勢で頭を下げ、脱水、暑熱環境、激しい運動(運動後低血圧)、多量の炭水化物摂取などの悪化因子を避け、食・水分を十分摂取する。就寝中の水分喪失に対処起床時に 400 mL 程度飲水する。就寝中に上半身を挙上すると臥位高血圧は軽減し、レニン・アンジオテンシン系の賦活により日中の血圧上昇を期待できる。下腿筋の筋力訓練も大切である。昇圧薬を投与する場合は、夜間高血圧を悪化させるので夕方以降は服薬させない。循環量を増加させるフロリネドも有効であるが、夜間高血圧を誘発しやす

② 処方例 下記の 1)、2) のいずれかを用いる。効果が無い午前中の改善を期待して起床時に服用する。午後にも症状があれば昼食後にも服用する。

① フロリネド錠 (2 mg) 1 回 1~2 錠 1 日 1~2 回

② ミスミック錠 (10 mg) 1 回 1 錠 1 日 1~2 回

直立性血圧があれば 3) を食直前投与する。効果

不十分なら 4) を 0.05 mg/日から開始するが、0.2 mg/日以上では電解質異常が生じやすい。いずれも保険適用外である。

③ グルコバイ錠 (50 mg) 1 回 2 錠 1 日 3 回 (食後)

④ フロリネド錠 (0.1 mg) 1 回半錠 1 日 1~2 回 (食後)

⑤ 排尿障害の治療

過活動膀胱には抗コリン薬、筋作動薬を用いる。前者は認知症悪化のリスクがある。

② 処方例 下記 1)~3) のいずれかを用いる。夜間頻尿の治療には半減期の短い 3) を就寝前に投与する。

① ベタニス錠 (50 mg) 1 回 1 錠 1 日 1 回

② ベシケア錠 (5 mg) 1 回 1 錠 1 日 1 回 1 回

③ ステューラ錠 (0.1 mg) 1 回 1 錠 1 日 2 回 (夜間頻尿に対しては 1 回 1 錠 1 日 1 回 (就寝前) 回)

排出障害には α 遮断薬を用いるが、血圧を低下させるので安易に投与しない。残尿 100 mL 以上で自己導尿を指導する。

② 処方例

① ムルチール D 錠 (0.2 mg) 1 回 1 錠 1 日 1 回

③ 便秘の治療

下剤の連日投与は薬効を減弱させるので、まずは酸化マグネシウムを処方して下剤の使用を減らす。頻回の浣腸は避ける。

② 処方例

① マグラックス錠 (500 mg) 1 回 1~2 錠 1 日 1 回 1 回 (就寝前)

①) で効果が不十分な場合は以下のいずれかあるいは組み合わせて処方する。

②) ツムラ天健中湯エキス顆粒 (2.5 g/包) 1 回 2 包 1 日 3 回

③) プラセニド錠 (12 mg) 1 回 1~2 錠 1 回用

痙性対麻痺 (HAM を含む)

spastic paraplegia (including HTLV-1 associated myelopathy)

中村龍文 長崎国際大学校医・社会福祉学科

痙性対麻痺

新加坡と診断

④ 病態

・痙性対麻痺とは、上位運動ニューロンである錐体路の両側性障害によって生じる痙縮を伴った両下