

肢の麻痺である。

- ・痙縮は、中枢神経系の障害による脊髄前角細胞への不十分な抑制によって生じる脊髄反射亢進に起因する。
- ・胸髄以下の脊髄病変で生じることが多い。
- ・痙性対麻痺は診断名ではなく症状名であり、まずはその診断を明らかにすることが重要である。
- ・本病態を呈する疾患は、①圧迫性（脊椎病変、脊髄腫瘍など）、②変性性（遺伝性痙性対麻痺、筋萎縮性側索硬化症など）、③脱髄性・炎症性（多発性硬化症、視神経脊髄炎など）、④感染性（HTLV-1関連脊髄症、HIV脊髄症など）、⑤中毒性（アルコール性など）、⑥代謝性（強急性脊髄連合変性症、副腎脊髄ニューロパシーなど）、⑦血管性（脊髄動脈奇形など）などで、その原因は多岐にわたる。

⑧ 診断

- ・両下肢のつっぱり感、階段を降りる際のカクカク感、歩行がすり足になるなどの症状を訴えれば、本病態を考える。
- ・診察上、痙性歩行を呈し、両下肢において痙縮、深部腱反射亢進、病的反射、クロウズスを認める。痙縮が強い場合は内反尖足位を呈し、歩行ははきみ歩行となる。

15 神経・筋

⑨ 治療方針

本病態に対する治療はあくまでも対症療法であり、まずは原因疾患を明らかにすることが重要である。また、治療によって生じる過度な痙縮痙攣はかえって下肢運動機能を悪化させる可能性があり、治療の目的は下肢痙縮の改善によるADL・QOLの向上にあることに留意すべきである。軽症・中等症の症例では薬物治療が主体となるが、治療抵抗性を示す重症例の場合は⑩に掲げる治療法を考慮する。いずれの治療においても、筋拘縮および筋力低下の防止のためにリハビリテーションを積極的に併用することが望ましい。

⑩ 薬物治療

⑪処方例) 下記のいずれかの抗痙縮薬を用いる。

- 1) ミオナール錠 (50mg) 1回1-2錠 1日3回 毎食後
- 2) テルネリン錠 (1mg) 1回1-2錠 1日3回 毎食後
- 3) リオレサル錠 (5mg) 1回1-2錠 1日3回 毎食後
- 4) グントリウムカプセル (25mg) 1回1カプセル 1日1回より開始し、1週ごとに1カプセル増量し(1日2-3回に分割)維持量を決定。最大1回2カプセル 1日3回まで

⑪ 薬物治療に抵抗する場合

以下の療法はそれぞれの専門医レベルで施行される。

1. バクロフェン髄腔内投与療法 脳神経外科的体内留置ポンプを埋め込み、バクロフェン(バクソロン)を持続的に髄腔内投与する方法である。
2. ボツリヌス療法 神経筋接合部の遮断作用のあるA型ボツリヌス毒素(ボトックス)の筋肉内注射による治療法である。最近、神経内科あるいはリハビリテーション科で普及してきた治療法である。
3. エタノールブロック、フェノールブロック療法 筋肉に入る運動神経に直接上記薬剤を注射する方法である。
4. 整形外科的処置 内反尖足位などの肢位異常によって日常生活に著しい支障をきたす場合は、整形外科的にアキレス腱延長術などの視血的治療やリハビリ療法が行われる。

11 HTLV-1関連脊髄症 (HAM)

病態と診断

- ・HTLV-1関連脊髄症 (HAM) はHTLV-1感染によって惹起される脊髄の慢性炎症性疾患で、この病態の基本型は緩徐進行性の痙性対麻痺と排尿障害である。
- ・診断は血清・髄液中抗HTLV-1抗体陽性で本病態にあり、脊髄圧迫性病変あるいは多発性硬化症などの他の疾患が除外されるときに確定診断される。

治療方針

現在、明確なエビデンスのある治療法は確立していないが、「炎症を抑制することによって、その進行を抑えること」を目的として下記の免疫抑制療法が主体となる。特に、末梢血HTLV-1プロウイルス量・髄液ネオプテリン値が高値を示す(1)炎症の活動性が高く、運動機能障害の進行が速い(2)とされ、このような症例に対しては積極的な免疫抑制療法が推奨される。加えて、程度に応じて上記痙性対麻痺に対する治療とリハビリテーションを併用法として行う。

⑫ 副腎皮質ステロイドホルモン療法

⑬ 処方例

- 1) プレドニン錠 (5mg) 1回3-8錠(目安)として0.5-1mg/kg) 1日2回(朝・昼食後) 1-2か月連日または隔日投与、1-2か月休薬(1)り5-10mg/日の隔日投与にまで徐々に減量し継続。または6-12か月後には中止(2)す。ただし、薬剤の漸減によって、一般的に病状が再度悪化することが多く、長期にわたる治療を必要とする。

処方例) 処方例中の内服回数は前掲薬剤マニュアル(2015版)参照。必要薬手帳の記載を示す(丸括弧参照)

副作用が多い、したがって、消化性潰瘍、耐糖能障害、高血圧、骨粗鬆症、精神症状などの重篤な副作用の出現に注意を要する。

特に弛緩性に経過する例があり、ステロイドパルス療法が有効な場合がある。

● **プレドニゾロン注** 1回 500～1,000 mg 1日1回、ソリター-T3号または5%ブドウ糖精液 500 mL に混和し点滴静注、3日間連日投与を1クールとして、必要に応じて数クール施行（優位）

● 用法として、軽口プレドニゾン療法を適宜追加す

④ **インターフェロン-α療法**

HAM に対する治療薬として唯一、厚生労働省によって認可されている薬剤である。ただし、保険適用があるのはスミフェロンのみである。

④ **用法**

● **スミフェロン注** または **スミフェロン DS 注** 1回 300万 IU 1日1回 計4週間 筋注または皮下注

上記が標準的な治療法である。ただし、症例に応じた投与期間・投与間隔は適宜調整する。投与中止後重症化が悪化する例も多く、長期に投与（例えば1～2回/週）されている症例も少なくない。自己免疫性肝炎や小葉間質性肺炎中の患者には禁忌である。副作用については、頻度の多いものとしては発熱、全身倦怠感などの感冒様症状である。これらは一般的に、連日投与の場合1～2週間で消失しているが、非ステロイド系抗炎症薬を併用する。骨髄抑制や肝機能障害が起こることがあるので、定期的な血液検査が必要である。間質性肺炎、抑うつ状態と似た精神症状、糖尿病、自己免疫疾患などの重篤な副作用の出現には注意を要する。

④ **間歇的ビタミンC大量療法**

④ **用法**

● **アスコニン類** (25%) 1回140～160 mg/kg (製剤量として) 1日1回または1回 70～80 mg/kg 1日2回 食後 3～5日投与し、2～3日休薬の間欠投与を繰り返す（優位）

● 副作用として、嘔吐・下痢の出現防止のため、休薬期間を設定する。

④ **専門医へのコンサルト**

- 本病態の原因は多岐にわたるので、その原因究明のために専門医にコンサルトを行う。
- 薬物療法に抵抗し、著しく ADL・QOL が阻害される場合は、パクロフェン髄腔内投与療法やボツリクス療法などの適応について考慮すべきである。

④ **患者説明のポイント**

- 経過などのちょっとした段差や下り坂でのつまずきに注意することを説明する。
 - 筋力低下の予防、筋力維持、そして筋拘縮予防のためのリハビリテーションの重要性を説明する。
 - HAM は 2009 年 4 月から厚生労働省により難病として認定を受けていて、難病情報センター (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/50>) から情報を得ることができることを説明する。
 - HTLV-1 情報サービスのサイトに冊子「HAM と診断された患者さまへ」が掲載されていること (<http://www.htlv1joho.org/img/general/illustration/ham.pdf>) を説明する。
- ④ **看護・介護のポイント**
- 日常生活において下肢をできるだけ動かすように促す。しかし、その際は転倒させないように、特に入浴あるいは車いすなどへの移動のときは、十分に注意を払う。

筋萎縮性側索硬化症
amyotrophic lateral sclerosis (ALS)

祖父江 元 名古屋大学長 神経内科学

④ **治療のポイント**

- 全身の筋力低下は一貫して進行性であり、日常生活活動度の低下に備えて多職種による支援体制を構築する。
- 嚥下摂食機能障害の徴候を把握し、栄養状態が悪化しないよう適切なタイミングで介入する。
- 呼吸筋麻痺による呼吸不全の徴候を把握し、患者・家族の十分なインフォームド・コンセントのもと対応する。侵襲処置への本人の意思決定を支援する。
- 構音障害進行に備えて、文字盤や電子機器などによるコミュニケーション支援を行う。

④ **病態**

- 成人発症の神経変性疾患で、上位および下位運動ニューロンが進行性に変性、脱髄する。
- 進行すると全身の骨格筋に高度の萎縮と筋力低下が生じ、呼吸筋麻痺による呼吸不全が死因となることが多い。
- 平均 3～5 年で死亡もしくは永続的な人工呼吸器装着が必要な状態となる。人工換気により長期生存する患者もいる。

④ **診断**

- 上位および下位運動ニューロンの進行性変性を

4 HAM :

HTLV-1 関連脊髄症

まつうら えいじ たかしま ひろし
 ■ 松浦 英治・高嶋 博

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科
 神経病学講座



松浦英治
 1994年、鹿児島大学医学部卒業後、同第3内科入局。2000年、同大学院修了。2007年、米国NIH・NINDS客員研究員。2010年、鹿児島大学神経内科助教。2014年、同講師。
 研究テーマ:HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)
 趣味:写真、スキー、ガラス磨き

Key words : HTLV-1, HAM, 細胞障害性 T リンパ球

Abstract

HTLV-1-associated Myelopathy (HTLV-1 関連脊髄症:HAM) は、患者の脊髄に浸潤した HTLV-1 感染 CD4 陽性リンパ球が、同じく浸潤してきた細胞障害性 T リンパ球によって攻撃されるといふ、リンパ球間の免疫応答が脊髄炎の主病態と考えられているユニークな炎症性疾患である。感染した CD4 陽性リンパ球は生体の様々な場所に存在するため、ぶどう膜炎や封入体筋炎などの HTLV-1 関連疾患の広がりを説明するものと推察される。

患者が存在すると考えられる。このその希少性故に HAM の発見以来四半世紀が過ぎた現在も病態研究や治療法の開発研究は思うように進んでいないのが現状である。

HTLV-1 ウイルスは、HAM 以外にも成人 T 細胞白血病 ATL を発症することで知られており、キャリアからの発症率は、日本に於いてそれぞれ 0.25%, 3% 前後とされる。HAM 患者の男女比はおよそ 1:2.5 と女性が顕著に多い一方、ATL は男性がわずかに多い。HTLV-1 キャリアがどのようにして ATL や HAM になるかはっきりしていないことがキャリアの不安を増長させる一因である。ただ、HAM 患者では、HTLV-1 無症候性キャリアに比して末梢血中の HTLV-1 プロウイルス量が優位に高く、南九州の HAM 患者の検討では中央値の比較では約 10 倍ほどの開きがあることから、プロウイルス量は、HAM 発症に係わる最も強い因子と考えられており、病勢を反映するとの報告もある。

はじめに

—HAM と HTLV-1 ウイルスの疫学—

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は、HTLV-1 ウイルス感染者のごく一部に発症するまれな難治性脊髄炎である。HTLV-1 ウイルスのキャリアは 1980 年代の検討により 120 万人と推定されていたが、2007 年には 107.9 万人と推定されておりさほど減少していない事が判明している。キャリアは西日本地方、特に南九州に集積しており、従来 HAM 患者は鹿児島県に突出して多く確認されていたが、2010 年の報告では大都市圏にも HAM 患者が増えていることがわかってきた。HAM 患者有病率は 10 万人あたりおおよそ 3 人程度と推定され、国内に 3,600 名前後の HAM

このようななかで HLA をはじめ HAM 発症にかかわる遺伝的因子がいくつか明らかとなってきた。また、HTLV-1 Tax は遺伝子の違いによりサブタイプ A と B に別れ、日本では Tax A が HAM 発症に関係することがわかっている。最近では、鹿児島大学 HAM 患者 784 例の検討から、キャリアにとって家族内に HAM 患者がいることは発症のリスクであり、罹患同胞相

HTLV-1-associated myelopathy : Eiji Matsuura, Hiroshi Takashima, Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

I. 慢性炎症による神経疾患

対危険率 (λ s) が 8.3 倍となることが明らかとなった。

1. HTLV-1 感染経路

HTLV-1 は *in vitro* では様々な細胞に感染しうるが、ヒトでは主に CD4 陽性リンパ球に感染している。一部の CD8 陽性リンパ球や単球系細胞、樹状細胞などにもわずかに感染していることも報告されている。このため、HTLV-1 は母児感染や性行為感染により伝播し、近年までの新規感染の多くは母乳栄養による母児感染と考えられる。HTLV-1 感染者が母乳栄養で育てた場合、およそ 20% の子供が感染し、母乳による栄養を 6 ヶ月未満に限定することでその割合を 10% 以下まで減らすことができる。しかし、完全に人工栄養としても 2~3% は感染すると報告されている。性行為でも感染するがほとんどが男性から女性への一方的感染で、結婚後数年で 20% 前後感染するとされる。

2. HAM の検査・抗体価

HAM 患者髄液では細胞数増多や蛋白増加が見られることがあるが、髄液中 HTLV-1 抗体が陽性であることが必須条件である。他にも髄液中ではネオプテリン、IP-10、TNF- α 、IL-6、IFN- γ 等の上昇が報告されており CNS での炎症を反映していると考えられる。しかし、実際は臨床の場で検査結果から HAM を疑うことはなく、臨床経過・症状で HAM と診断したあとに髄液抗体価が上がっていることを確認する程度である。活動性の指標として使用されてきたのは髄液中ネオプテリン値であり、経験的に 10 pmol/L 以上であると活動性が強いと考えている。また、近年ケモカインの 1 つ CXCL10 (IP-10) も指標として有用であると報告されている。ネ

オプテリンも CXCL10 も脊髄の炎症部位に浸潤する貪食系単核球 (単球・マクロファージなど) により分泌されていると考えられ、局所炎症の結果を反映していると思われる。

HAM 患者の HTLV-1 抗体価は、同じ程度のウイルス量である無症候性キャリアと比べて高い傾向が報告されているものの、末梢血中の抗体価は HAM のなりやすさとか HAM の病勢を直接表すことはなく、治療の評価にも使用しない。現在、HTLV-1 抗体は HAM 発症に関わるような直接的な病的意義があるとは考えられていない。一方、HAM 患者、ATL 患者、キャリア患者でウイルス蛋白に対する抗体価を比較したところ、Env 蛋白に対する抗体価に差は無かったが Tax 蛋白に対する抗体価は HAM 患者で有意に高かったとする報告がある²⁾。HBZ に対する抗原抗体反応は、HAM 患者と ATL 患者、キャリアの 3 群でいづれも認められたものの有意な差は無かったと報告されている¹¹⁾。

3. HAM の臨床症状

HAM の臨床症状は、①下肢の運動障害、②膀胱直腸障害、③下肢の感覚障害、④下半身の発汗障害、これら 4 つの症状の組み合わせと云える。その臨床経過は、下肢の痙性麻痺で発症し (50%)、徐々に進行し最終的には車いす生活を余儀なくされるものである。カリブ海で見られていた熱帯性痙性脊髄麻痺 (TSP) と同じ疾患であるため痙性の強い脊髄麻痺と思われるが、必ずしも家族性痙性対麻痺のように痙性が著しいということもなく、経過を通じて軽度から中等度の痙性のまま筋力低下が進行することもあり、左右非対称な筋力低下や ALS 様に顕著な筋萎縮を呈することもある。ただ、下肢の深部腱反射の著明な亢進と、はっきりとしたバビンスキー徴候は全例に認められる。上半

身の症状は深部腱反射の亢進以外は見過ごされることが多いがよく観察すると、頸の屈曲や三角筋の軽い筋力低下、傍脊柱筋の筋萎縮が認められることがある。下肢の運動障害とともに膀胱直腸障害が進行し最終的に自己導尿となるが、膀胱直腸障害は運動障害に先だって出現する(30%)ことも多く、長年に渡り切迫性の排尿障害だけを自覚していた患者も少なくない。運動障害、排尿障害に加えて下肢の軽い感覚障害を伴っていることが多い。感覚障害は下半身に限局し、軽度なことが多く、はっきりとしたhypoaesthesiaは少なく、じんじん感を自覚していることが多い。しかし背部痛で発症する例や、痙性とともに下肢の痛みが激しい例、座骨神経痛様症状が顕著な例もある。背部痛・腰痛も典型的なHAMの初発症状の1つであるので注意されたい。ほぼすべての例で下半身の発汗障害を伴い、代償性と考えられる顔や上半身の多汗を来す患者が見られる。ほとんどのHAMがこれらの症状の組み合わせであるため、HAMを臨床的に診断することはさほど困難ではない。

その他の症状として乾燥性角結膜炎や唾液の分泌障害が認められることが多く、総義歯の患者が散見される。そのためシェーグレン症候群と診断されていることが多い。また、ブドウ膜炎(HTLV-1ぶどう膜炎)を合併していたり、その既往がある場合も少なくない。肺のCTで異常を指摘される場合が多く、軽い肺炎と診断されることがある。

4. 画像検査

画像検査では、病初期において脊髄の異常は基本的に認められないものの、経過とともに胸髄を中心として脊髄全体が萎縮する。急性期にMRIT2WIで高信号を呈する場合があるが頸髄の場合が多く、場合によっては軽い造影効果も

認められる。HAMの患者は脳の深部白質に脳梗塞様の病変を認めることが多いことが報告されていたが⁴⁾、キャリアでも同じくらい異常信号が認められるとする報告⁵⁾もある。

5. 経過

最近我々が行った連続入院HAM症例124例の検討からHAMの経過に関していくつかのことが明らかとなった。平均的には発症後20年でおおよそ40%前後の患者が車いす生活を余儀なくされること。また、HAM患者の病状の進行は個人によって異なるが、発症から平均1.5年という短い期間で車いす生活に至る例が28.2%存在した。高齢発症のHAM患者が急速に進行する割合が多いことが報告されていたので、我々は2年間に納の運動障害度スコア(OMDS)で3段階以上増悪した例を急速進行例として検討を加えたところ、HAMは発症年齢が上がれば上がるほど急速進行例が増えることが明らかとなった(図1)。特に50歳以降の発症例では50%前後以上が急速進行した。この急速進行群の検査データを緩徐進行群と比較したところ、髄液中の細胞数や蛋白、髄液中HTLV-1抗体価が上昇していたが、意外なことに血中プロウイルス量は低下していた。

また、家族内にHAM患者がいるキャリアはプロウイルス量が高いことが明らかとなっており、ハイリスクであると考えられていた点を鑑み、家族内にHAMが複数発症しているHAM集積家系を抽出し、その集積家系内HAM患者(家族性HAM)を検討したところ、家族性HAMは鹿児島大学に登録されたHAM784例中40例(5.1%)で40例の内訳は兄弟例が67.5%で親子例が25.0%であった。この家族性HAMを、最近10年間に当科に入院した連続孤発性HAMの症例124人と比較した結果、家族例で

I. 慢性炎症による神経疾患

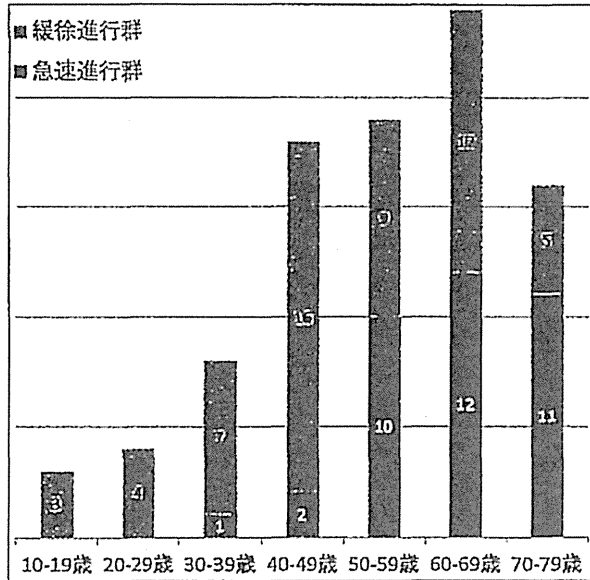


図1 HAM124 症例の発症年齢分布
当科に最近10年間に入院した連続孤発例HAM患者124症例の発症分布。2年間にOMDS3段階進行した患者を急速進行例としたとき、急速進行例の割合は年齢とともに上昇。

は、孤発例と比較して、①発症年齢が低く(41.3 vs. 51.6歳, $p < 0.001$), ②急速に進行する例が少なく(10.0% vs. 28.2%, $p = 0.019$), ③観察期間が長いにもかかわらず(14.3 vs. 10.2年, $p = 0.026$) 納の運動機能障害度(OMDS)が低く(4.4 vs. 5.3, $p = 0.040$), ④発症から車いす使用に至った期間が長く(18.3 vs. 10.0年, $p = 0.025$), ⑤髄液蛋白が優位に低かった(29.9 vs. 42.5 mg, $p < 0.001$)。一方、初発症状に差はなく、血清・髄液HTLV-1抗体価(PA法)や末梢血HTLV-1プロウイルス量、髄液細胞数・ネオプテリン値には優位差はなかった。家族内HAM発症はリスクであるが、発症した家族性HAM患者のウイルス量は孤発例よりも高くはなかったといえる。また、集積家系での臨床症状が孤発例と少し異なることは明らかとなったといえる。

6. HAMの病理

病理像は胸髄を中心とする炎症細胞の脊髄へ

の浸潤であるが、KB染色による検討ではつよい側索の淡明化のほか、後索や前索の淡明化も認められうる。側索後索を中心に脊髄全体は萎縮しており、経過の長い患者ではMRIでさえはっきり認められるほどの顕著な脊髄萎縮を来す。臨床的には髄膜炎を来さないが、髄膜は肥厚しておりCD4陽性リンパ球、CD8陽性リンパ球が散在性に浸潤している。CD20陽性細胞はほとんど認められない。リンパ球の集族も認められない。脊髄は横断面一面に渡りCD4、CD8陽性リンパ球が浸潤し、活性化マクロファージの浸潤も認められうる。しかし浸潤する炎症細胞の割には前角細胞が比較的保たれるのも特徴である。前角細胞に障害が強い場合に、患者は顕著な筋萎縮や急速な筋力低下を呈するのかもしれない。HTLV-1ウイルスの所在に関しては、in situ hybridization ないし in situ PCRを用いた組織学的検討により脊髄に浸潤しているCD4陽性リンパ球がHTLV-1に感染していると報告されている。また、我々は、脊髄に浸潤しているCD4陽性リンパ球の一部がHTLV-1ウイルス蛋白を発現し、CD8陽性リンパ球の多く(10~30%程度)がHTLV-1ウイルス蛋白特異的細胞障害性T細胞(HTLV-1 Tax-specific CTL)であることを免疫組織学に確認している。他に、脊髄ではMRP14ないしMRP8陽性活性化マクロファージないしマイクログリア(単核貪食細胞: Mononuclear Phagocytes: MPs)が活動期の病変部にのみ浸潤し、慢性期の非活動性病変部のMPsはMRP14やMRP8が発現していなかったことから、CD4陽性リンパ球やCD8陽性細胞障害性リンパ球と同様にMPsが炎症に寄与していると考えられている⁶⁾。

7. その他の病変

唾液腺: HAMではシェーグレン症候群を合併

していることが多いが、乾燥性角結膜炎などとともに腺組織における感染リンパ球浸潤に伴う機能障害と考えられている。HTLV-1 感染シェーグレン患者では、唾液分泌機能に障害はあるも、造影所見で基本的には導管破壊所見がないと報告されている。

肺炎・肺胞炎：HAM 患者やキャリアは少量な肺炎を合併していることがあると報告されており、画像検査を用いた報告でも HTLV-1 キャリアでは異常所見がとらえられることが有意に多いことが報告されている。HAM 患者の肺胞洗浄液 (BAL) 中の細胞中に HTLV-1 特異的細胞障害性 T 細胞 (CTL) が末梢血細胞に比べて有意に高い割合で存在していることも報告されている⁷⁾。

筋：HAM 発見間もない 1980 年代から、ジャマイカや鹿児島などの疫学的な検討により多発性筋炎と HTLV-1 の関連が指摘されていた。しかしながら HTLV-1 の関与した筋炎特有の症状がないため疾患概念として成立していない。筋病理学的には脊髄と同様、HTLV-1 は浸潤しているリンパ球だけにしか確認されなかった⁸⁾。我々は同様に封入体筋炎 (sIBM) との関連も疫学的に関連性があることを確認したが、やはり特有の症状ははっきりしなかった。ただ、このとき我々は病理学的検討により HTLV-1 特異的 CTL がある 1 つの筋細胞の周囲を取り囲むように集簇しているのを確認しており (図 2)、HTLV-1 ウイルス蛋白がその 1 つの筋細胞に発現している可能性を否定しない。筋細胞へ持続的な感染があるかさらに検討が必要である。

大脳：先に述べたように HAM 患者の頭部 MRI 検査では、白質に信号が認められることが多く、無症候性キャリアでも同じくらいの頻度で認められたとする報告もある。画像上の異常信号は分水嶺領域に多い場合もあれば白質脳症様にびまん性に認められることもある。病理学的検討

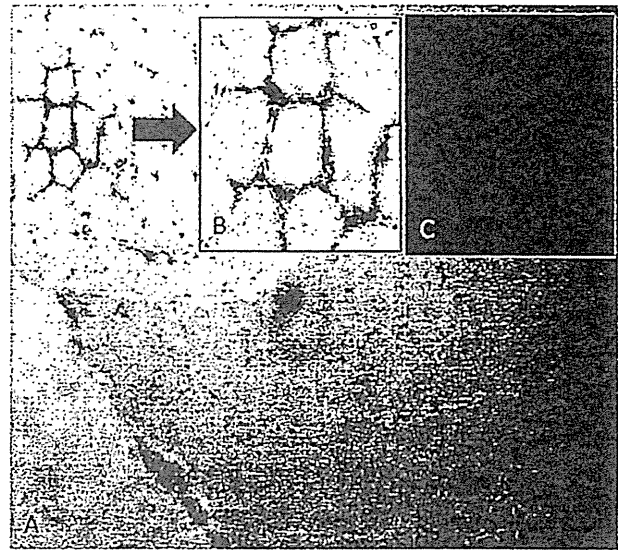


図 2 HTLV-1 陽性封入体筋炎の筋病理
A : CD8 陽性リンパ球が斑に浸潤, B : A の一部拡大像, C : 中心の筋線維周囲にのみ浸潤が見られる

では、HAM の大脳病変に浸潤している細胞の種類や割合は、脊髄病変で見られるそれと同じ程度である³⁾。また、我々の検討では、HAM の大脳に浸潤する炎症細胞の中に HTLV-1 特異的 CTL を認めている。HTLV-1 は BBB を構成する血管内皮細胞に感染し、BBB の破綻を来すと報告されており⁹⁾、キャリアでも HAM と同じような大脳病変が MRI で検出されることを考えると、HTLV-1 感染リンパ球は HAM 患者のみならずキャリアの時から脊髄に限らず中枢神経系全体に浸潤し、炎症を起こして始めているとも考えられる。

8. HAM の病態と治療

採取直後の末梢血中の CD4 陽性 HTLV-1 感染リンパ球には HTLV-1 ウイルス蛋白 Tax の発現は認められない。しかし HAM 患者の末梢血中には Tax に対する細胞障害性 T 細胞 (HTLV-1 Tax specific CTL) が上昇しており、患者によっては CD8 陽性リンパ球の実に 30% ないしそれ

以上が HTLV-1 特異的 CTL であることもある。このウイルス蛋白特異的 CTL が多数動員され続けていることと、感染者の末梢血中に IgM HTLV-1 抗体が持続的に認められることをあわせて考えると、HTLV-1 は確かに体内のどこかで Tax 蛋白を発現し続けているはずである。しかし、HTLV-1 が生体内でどのように増えているか、どのように発現が制御されているのか未だにはっきりしていない。近年、次世代シーケンサーを用いた解析が進み、生体内のクローン数の変化や HTLV-1 の宿主細胞 DNA への組み込み部位を明らかにする試みが成果を挙げつつある。さらに簡便で早い解析方法が確立されることで HTLV-1 の感染動態が明かとなり、病態に即した新しい治療法の開発につながると期待される。

我々は HTLV-1 Tax 特異的 CTL が脊髄に集積していることを我々は組織学的に確認しており、このことは中枢神経系で HTLV-1 Tax が多量に発現している可能性が高いことを示唆している。HTLV-1 Tax 蛋白は様々な転写因子、抗アポトーシス効果を持つことが知られており、中枢神経系に浸潤した CD4 陽性リンパ球はここで Tax 蛋白を発現し細胞の機能に変化が起こっていると考えられる。発現した Tax は、一部は抗原提示細胞 (APC) の働きにより、HTLV-1 特異的 CTL を誘導すると考えられる。また APC 自身も一部は HTLV-1 に感染することも報告されており局所に於いて HTLV-1 の伝播も起こっているのかもしれない。そして、この炎症反応の過程で大量の CTL から分泌された IFN- γ は単核貪食細胞 (MPs) の活性化をきたす。活性化した MPs から放出された TNF- α や CXCL10 などのサイトカイン・ケモカインは、それぞれ細胞のアポトーシスを誘導したり、リンパ球や MPs の局所誘導 (CX3CR1, CXCR3 発現細胞など) をすることでさらに炎症を進行させると考えら

れる。これらのサイトカインネットワークを局所で断じることができれば、HAM の脊髄炎症をストップさせることが可能かもしれない。

9. 治療

●リハビリテーション

HAM に対するリハビリテーション療法の効果は顕著で、その他の慢性脊髄麻痺と異なり、かなりの患者で満足が得られる。特に車いすレベルになっていない場合は、筋力トレーニングとともに十分なストレッチを行うことで明らかに患者の ADL の変化がもたらされる。四肢の筋力トレーニングとともに脊柱起立筋をはじめとした体幹および骨盤の筋を意識したトレーニングが重要である。ロボットスーツ (HAL) の治験が始まるところで、その効果が期待される。

●ステロイド

一般的にはステロイド療法による治療がなされる。その効果は経験的にかなり有効であるが、全く効果の得られない例も多い。急速に進行する時期にステロイドの点滴治療を行うことは脊髄における炎症を抑える効果があると考えられている。短期のステロイド点滴療法を行ったあとに少量のプレドニゾン内服を続けることも少なくない。ステロイド内服中止で症状が増悪し、再開で改善したという例もあるが、内服の継続については副作用との兼ね合いで意見が分かれるところである。少なくとも発症してから 10 年以上経過したケースでは、病理学的学的にも脊髄炎症が収束しているのが確認されているので積極的に使用する必要はないと思われる。

●インターフェロン

1 型 IFN が抗ウイルス作用を擁していることはよく知られているが、HAM の治療薬として使われている IFN- α 製剤 (保存適応剤) の効果はそれほど顕著ではない。しかし、近年

HTLV-1 の蛋白発現が一般的な免疫応答細胞とされない間質細胞によって制御されていることが明らかとなり、この機能の一部が IFN によることが報告された。HTLV-1 感染に対する自然免疫反応の今後の研究が待たれる。

●サラゾピリン

サラゾピリンはステロイドとともに髄液ネオプテリンなどの検査データを改善する効果の認められる数少ない薬剤で、現在でも患者に投与することが少なくない。腸管での免疫反応改善や抗炎症効果が HAM の炎症に関わっている可能性も示唆されている。

●ヤクルト 400, 大量ビタミン C,

エリスロマイシン

HAM 患者は NK 細胞活性が低下しておりシロタ菌 (*Lactobacillus casei* strain shirota) 投与により臨床症状ともに改善したとする報告がある。ビタミン C, エリスロマイシンも 2 割～3 割の患者で効果があったと報告されている。

●抗 CCR4 抗体

ウイルスを減らすことが最も有効な手段であることは間違いないと思われる。効果的な方法がまだ見つかっていないが、近年 ATL 患者に使用され始めた抗 CCR4 抗体は、ATL に使用する濃度の 1,000 分の 1 から 10 分の 1 程度の量でも有効に感染細胞を障害することが *in vitro* の実験で確認されており、HAM 患者に投与する治験が始まっている。

●プロスルチアミン

プロスルチアミンは *in vitro* の実験で感染細胞をより選択的に傷害することが報告されている。患者への投与でも、特に排尿障害に対して改善効果が認められているほか、長期罹患患者においても効果が認められたことが興味深い。その効果の機序に関してはさらに検討が必要であるが、さらに大規模な臨床研究が望まれる。しかし、残念ながらプロスルチアミンは現在製造が

ストップしており手に入れることができず、1 日も早い製造再開が望まれる。

●ミノサイクリン

ミノサイクリンは様々な疾患で microglia の活性化を抑えたり、抗 MMP 作用で細胞浸潤を阻害することが知られている。HAM 患者に於いても MPs の活性化を抑え、単球の TNF- α 発現を抑える他、HTLV-1 感染患者でみられるリンパ球自然増殖 (spontaneous proliferation) も抑え、さらには CTL の IFN- γ 分泌を抑制すると報告された¹⁰⁾。HAM に対する抗炎症薬として望ましい効果が *in vitro* で確認されているが、現在進行中の臨床研究では 100 mg/day 投与でも BBB が破綻しているせいかふらつきを強く訴える患者が散見される。臨床効果の確認は進んでいない。

おわりに

HAM の病態生理の解析は、近年目覚ましく発展する遺伝子解析、免疫学、ウイルス学などの基礎的解析手法を用いることにより今後飛躍的に進歩すると思われる。新しく得られた知見を元にした患者情報解析、病理解析、新しい臨床治験・研究が進むことも同時に期待したい。

文 献

- 1) Saito, *et al.* Leuk Res Treatment, 2012(2012): 259045. doi: 10.1155/2012/259045. Epub 2012 Feb 6.
- 2) Lal, *et al.* J Infect Dis, 1994; 169(3): 496-503.
- 3) Aye, *et al.* Acta Neuropathol, 2000; 100: 245-252.
- 4) Nakagawa, *et al.* J Neurovirol, 1995; 1(1): 50-61.
- 5) Morgan, *et al.* AIDS Res Retroviruses, 2007; 23(12): 1499-1504
- 6) Abe, *et al.* J Neurol, 1999; May 246(5): 358-64.
- 7) Kawabata, *et al.* J Med Virol, 2012; 84: 1120-1127.
- 8) Higuchi I, Nerenberg M, Yoshimine K, *et al.* Muscle Nerve, 1992; 15: 43-7.
- 9) Afonso, *et al.* J Immunol, 2007; 179: 2576-2583.
- 10) Enose-Akahata, *et al.* Retrovirology, 2012; 9: 16.
- 11) Enose-Akahata, *et al.* Retrovirology, 2013; 10: 19

HTLV-1 associated myelopathy (HTLV-1 関連脊髄症; HAM)^{*1}

日常臨床における HTLV-1 の理解と HAM 診断のピットフォール

松浦 英治^{*2} 出雲 周二^{*3}日常診療に必要な HTLV-1 に関する
基礎的情報

① HAM の正式名称

Human T-lymphotropic virus type 1 (ヒト T リンパ球指向性ウイルス 1 型; HTLV-1) は、ヒトのリンパ球に感染するレトロウイルスの 1 つである。HAM (HTLV-1 関連脊髄症; HTLV-1 associated myelopathy) は論文において HAM/TSP と記載されていることが多いが、これは 1987 年に鹿児島において開催された WHO 国際会議において HAM/TSP を正式な名称としたことによる。TSP とは、それまでカリブ海周辺の暖かな地域で認められていた熱帯性痙性対麻痺 (tropical spastic paraparesis: TSP) のことであり、日本からの HAM 発見の報告とほぼ同時期に TSP と HTLV-1 との関連が報告された⁸⁾。

② 感染経路と無症候性ウイルスキャリア

HTLV-1 ウイルスの主な感染経路として、母乳による母子感染、輸血、性行為感染が考えられて

いる。母から児への母乳感染率は約 20% 前後とされ、母乳栄養が必ず母児感染を成立させるとは限らないことに注意したい。また、母乳遮断により母子感染率が約 2% にまで抑制できることが最近報告されている。生後 3 カ月までの短期母乳や、いったん冷凍させた母乳を与えることも感染率低下に寄与することが報告されている。HTLV-1 に感染しているものの何ら症状を出していない者を、無症候性 HTLV-1 ウイルスキャリア (以下、キャリア) と呼ぶ。2008 年の厚生労働省研究班の実態調査では、全国の感染者数 (キャリア) を 107.8 万人と推定している。この中で、キャリアの多くは依然、西日本、特に南九州に多いものの 1980 年代の調査と比較すると首都圏をはじめ全国に感染者が拡散していることが報告された。

③ HAM と HTLV-1 関連疾患

キャリアは、その生涯を通じてもわずかに 10% 以下の者だけが HAM や成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL), HTLV-1 おどろ膜炎 (HTLV-1 uveitis: HU) などを発症する。発症に関わるいくつかの「遺伝因子」(HLA など) がわかっているが、どのような「環境因子」が発症に関わるかはわかっていない。発症予測につながる臨床的特徴もない。無症候性キャリアにおける HAM の生涯発症率

Key words

ヒト T リンパ球指向性ウイルス 1 型 (HTLV-1)

HTLV-1 関連脊髄症

(HTLV-1 associated myelopathy: HAM)

成人 T 細胞白血病・リンパ腫

(adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL)

^{*1} Practical Tips for Understanding HTLV-1 and HAM/TSP^{*2} 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学 (〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1) / Eiji MATSUURA: Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences^{*3} 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科難治ウイルス病態制御研究センター分子病理病態研究分野 / Shuji IZUMO

0914-4412/14/¥400/論文/JCOPY

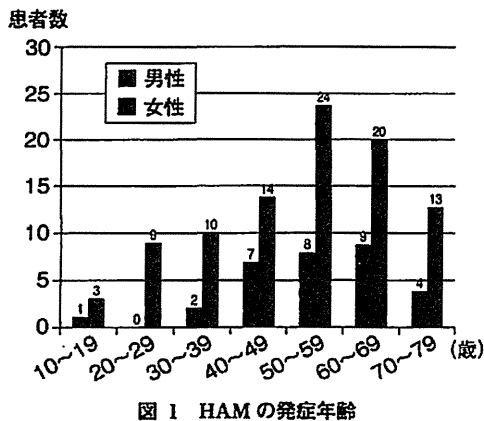


図 1 HAM の発症年齢

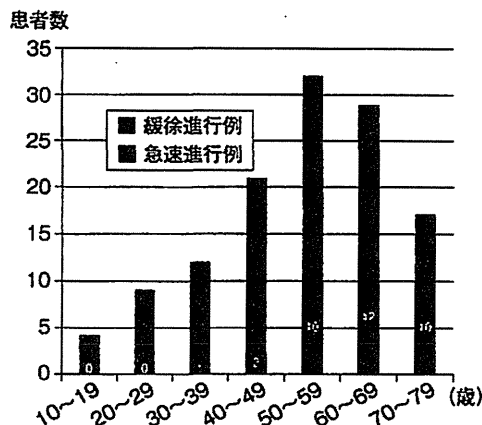


図 2 HAM の発症年齢と急速進行例の関係

は約 0.25~3%とされる。2008 年の全国調査では、キャリアの 400 人に 1 人の割合で HAM 患者が存在し、総患者数は約 3,600 名と推定している。最近 10 年間は毎年 30 名前後が発症し、減少傾向はみられていない。無症候性キャリアが生涯において ATLL を発症する危険性はおよそ 5%とされる。2002 年の本邦 41 大学病院眼科におけるぶどう膜炎調査では、3,060 人のぶどう膜炎新患中 HU は 35 人 (1.1%) と報告されているが、HTLV-1 高浸淫地域の南九州では HU はぶどう膜炎患者の 10~16% を占める。その他、気管支肺炎、関節炎、多発性筋炎、封入体筋炎、Sjögren 症候群などの慢性炎症性疾患と HTLV-1 感染との関連が報告されている⁹⁾。

④ HAM 患者の発症年齢、性差と病勢の関係

2013 年にわれわれが行った当科連続 124 入院症例の臨床的検討では、男女比は 1:3 で女性が多く、この傾向は世界的にも同じである。入院時年齢は、男性 62.7 歳、女性 61.5 歳、HAM 発症平均年齢は、男性 54.8 歳、女性 50.6 歳であった (男女間の有意差なし)。年齢別にグラフをつくると男女ともに 10 歳台から 70 歳台まで発症年齢の広がりがあり、50 歳以降が特に多いことがわかった (図 1)。

また、この解析の中で HAM 患者が車いすを必要とするようになるまでの期間をみると、約半数

が 20 年前後で車いすが必要となることが明らかとなった。さらに、HAM 症状が急速に進行する患者 (2 年間に OMDS で 3 段階以上進行する例) (OMDS: 表 1) が全体の 3 割弱存在することが明らかとなり、この急速に進行する患者は、それ以外を緩徐進行グループとすると、発症から車いすが必要になるまでの平均年数が 1.5 年 vs 14.4 年とおおよそ 10 倍の開きがあった。また、この急速に進行する HAM 患者は、発症年齢が高くなればなるほど増加する傾向があり、70 歳台以降発症の男性においてはほとんどが急速に進行した⁷⁾ (図 2)。

⑤ HAM の病理病態

HTLV-1 はヒトの生体内では CD4 陽性リンパ球に感染しており、脊髄の神経系細胞にはほとんど感染していないようである。とすると、感染していない脊髄でどうして炎症が起こるのであろうか。剖検例の病理学的検討では、発症数年の患者の脊髄では胸髄を中心に多数の CD4 陽性あるいは CD8 陽性リンパ球の浸潤があるが、発症から 5~10 年以上経過している脊髄では、リンパ球の浸潤は減少、その中では CD8 陽性リンパ球の割合が高くなり、胸髄側索を中心とした萎縮、髄鞘染色での側索の淡明化が認められる。われわれの病理学的解析では、HTLV-1 に感染した CD4 陽性 T 細胞と HTLV-1 に特異的な細胞傷害性 T 細胞 (いわゆるキラー T 細胞) が脊髄内に多数認め

られている。このことは、脊髄に浸潤した HTLV-1 感染リンパ球とそれを追いかけてきたキラー T 細胞が脊髄で激しい免疫反応；炎症を起こし、その結果脊髄が萎縮していくという病態を示唆している^{2,5)}。

HAM を臨床診断するポイント

① 初診時の患者の訴え

HAM の主症状は、歩行障害 (100%)、排尿障害 (93%)、両下肢の感覚障害 (56%) である。

患者の多くは、下肢の運動障害で整形外科、脳神経外科、神経内科を受診することが多いが、排尿障害や便秘で受診することはまずない。運動症状が出現する以前、頻尿のために日常の移動に際してトイレの場所をいつも気にしている患者も多いが、このような患者は泌尿器科や一般内科を受診するために、われわれの外来ではほとんど遭遇しない。一方、歩行障害を訴えて受診したケースに便秘や夜間の排尿回数の増加を確認できることは多い。

運動障害は、走りにくい、つまずきやすい、階段昇降が困難、脚が突っ張る、痛いなどと訴えることが多い。きわめて初期であれば痙性歩行だけで筋力低下のない患者もいるが、ほとんどの HAM においては初診時に下肢の筋力低下がすでに認められる。特に腸腰筋、ハムストリングス、大腿外転筋群、大腿四頭筋、前頸骨筋などの筋力低下が特徴的である。最終的に導尿、車いす状態となるが、それ以上は進行せず上肢の機能も保たれるため寝たきりになる例はほとんどいない。

運動障害で来院した HAM 患者に聞くと、下肢のしびれを訴える者は少なくない。確かに HAM と診断のついた患者の問診からは HAM 患者の初発症状が感覚障害であった例は半分以上存在するが、これもしびれを主訴として来院する患者は神経内科外来では少ない。整形外科や脳神経外科を受診しているものと思われる。患者は、足の裏の違和感を訴える者から下半身全体の違和感を述べる者までさまざまである。しびれ感や紙を 1 枚

挟んだような鈍さを訴えるものの、明かな感覚低下、感覚脱失を訴える患者は少ない。明らかな感覚低下を認めるときは、HAM 以外の脊髄疾患を先に疑ったほうがよいかもしれない。

② 運動障害の特徴

神経所見は、典型例では両下肢の痙性が著明であり、先に述べたように大腿内転筋群の緊張が亢進するために典型的なはさみ脚歩行がみられることも多い。筋痙縮のため痛みを訴える者もいる。ただ、経過を通じて痙性が強くないこともあるので注意が必要である。筋力低下は、初期のうちは自覚していないこともあるが、それでも MMT ではほとんどの例で腸腰筋の筋力低下を認める。初診時には、腸腰筋の筋力低下の有無をぜひ確認されたい。HAM 患者の筋力低下についてわれわれが行った検討では、腸腰筋の筋力低下が最も感度が高く (HAM 患者の 90% 以上にみられる)、障害度も腸腰筋が最も強いことが多かった。腸腰筋やハムストリングスなど両下肢屈筋群の筋力低下・萎縮が多いが、大腿四頭筋や前頸骨筋の筋力低下・萎縮がみられることも珍しくない。ただ、腸腰筋やハムストリングス、大腿四頭筋などの筋力低下と比較すると、前頸骨筋や腓腹筋などの遠位筋の障害は明らかに軽度であり、筋力低下すら認められない例もある。上肢の筋については、筋力低下を訴える患者は少ないが、MMT で評価すれば大胸筋や三角筋、上腕二頭筋の筋力低下が HAM 患者の約半数で認められており、首の屈曲や体幹筋の筋力低下をきたす例も散見される。このように、上下肢において近位筋障害が強いことから筋炎を疑われることも多いが、実際は CK の上昇を認めることはほとんどない。不随意運動として手指振戦を認めることが報告されている。深部腱反射は両下肢の著しい亢進に加え、上肢でも亢進していることが多く、下顎反射まで亢進していることも少なくない。腹壁反射はほとんどの患者で消失しており、腹壁反射が出ると「HAMらしくない」と考えるほどである。足関節ではクロウヌスも出現しやすい。

初診時に最も役に立つ HAM の重要な徴候と

表 1 納の運動障害重症度 (Osame's Motor Disability Score)

Grade	Disability
0	歩行・走行ともに異常を認めない
1	走るスピードが遅い
2	歩行異常 (つまづき・膝のこぼり)
3	かけ足不能
4	階段昇降に手すり必要
5	片手によるつたい歩き
6	片手によるつたい歩き不能・両手なら 10 m 以上可
7	両手によるつたい歩き 5 m 以上, 10 m 以内可
8	両手によるつたい歩き 5 m 以内可
9	両手によるつたい歩き不能, 四つんばい移動可
10	四つんばい移動不能, いざり等移動可
11	自力では移動不能, 寝返り可
12	寝返り不能
13	足の指も動かさない

Osame M, et al HTLV-I and the Nervous System 1989²⁾

して Babinski 徴候がある。Babinski 徴候はほぼすべての患者で初期より陽性であり、しかもかなり典型的な Babinski 徴候が認められる。Babinski 徴候が出ない場合は、それだけで「HAMらしくない」と考えるほど感度の高い検査である。これらの症状は基本的には左右対称的であるが、初期には左右差が認められる例もある。

運動障害の評価として、運動障害重症度が用いられる。Osame の運動障害重症度 (Osame's Motor Disability Score : OMDS) は病勢の進行と並行し、治療による改善をよく反映し、治療効果の判定にも用いられる (表 1)。スコアをカルテに記録しておくことは、のちに HAM の経過を把握するとき大変有用である。

③ 感覚障害の特徴

感覚障害は、下肢遠位に強く境界も不鮮明なことが多い。ときに、腹部や胸部レベルまで広く感覚障害が認められることもある。感覚障害の多くは軽度であり自覚していない患者も多い一方、しびれが強く夜間不眠を訴える者もいる。その一部は筋けいれんによる痛みや、坐骨神経痛・神経根痛様の症状のときもあり、疼痛コントロールが必要な場合もある。坐骨神経痛様の痛みを訴える場合、神経根に炎症が及んでいるものと考えられる。

しかし、明らかな感覚低下はないことが多い。上肢にしびれを訴える患者もほとんどいない。

④ 自律神経障害

診断のついた患者には 90% 以上に排尿障害が認められ、頻尿、排尿困難、切迫性尿失禁などを自覚している。しかし、排尿障害を初発症状として発症する例は 14~33% 程度である。排尿障害の多くが、上位型神経因性膀胱で過活動型膀胱を示し、尿意は比較的保たれている。一方、低・無活動型膀胱を呈する者も 10% 以上存在する。多くの例で過活動性膀胱と随意尿時の排尿筋の収縮不全。さらには一部に排尿筋括約筋協調不全を認めることがある。このため、尿失禁があるにもかかわらず随意尿の排尿困難をきたすこととなる。また、多くの患者が便秘傾向を示し、男性ではインポテンツになることがある。

Babinski 徴候や腹壁反射の消失、腸腰筋の筋力低下などに並んで HAM の特徴ともいえる症状として、下半身の発汗障害がある。下肢の皮膚乾燥が強く、魚鱗癬様となっている患者もいる。代償的に顔や上半身の発汗過多をきたしている例さえよく経験する。夏場で蒸し暑くなり、かなり上半身に発汗をきたしたときでも、患者の下半身は汗をかかないために下半身の下着が濡れない。このような特徴を患者が自ら訴えることはほぼないため、医師が注意深く質問しない限り出てこない特徴である。

HAM 診断に有用な検査

① 画像検査

MRI では、HAM 患者の脊髄は胸髄を中心として広く萎縮している。局所的な脊髄腫大や T2 強調像で浮腫を思わせるような高信号を認めることも中にはあるが、これらは HAM の活動期だけの所見である。また、同部位にガドリニウム造影効果が得られることもまれにあるが、このようなときは ATLL の局所浸潤を否定しておく必要がある。MRI で活動性所見を示す例は症状が進行することが多く、ステロイドなどの抗炎症剤の治療が

必要となる。治療による髄液炎症所見の改善とともに MRI 異常所見が減弱・消失することもある。また、HAM の半数以上で、頭部 MRI T2 強調像で大脳白質や基底核部に高信号病変を認める⁶⁾。これらの MRI 病変は病理学的検討により HAM の脊髄病巣と同様な特徴をもつことが報告されているが、症状には出ないようである。この無症候性病変はキャリアでも半数前後認められるとする報告もある。

② 抗 HTLV-1 抗体の意義

抗 HTLV-1 抗体については、HAM 診断基準(表 2)にあるように髄液中の HTLV-1 抗体陽性が重要である。通常、髄液の抗体価は血清の抗体価よりかなり低いが、髄液中抗体が陽性であれば診断に十分である。髄液中の抗体価の高さは病勢を反映していると限らない。

血清中抗 HTLV-1 抗体価を測定した際に、患者から抗体価の高さについて説明を求められることは多い。確かに HAM 患者の抗 HTLV-1 抗体価はキャリアのそれに比して有意に高いことがわかっているが、キャリアにおいて HTLV-1 抗体価が高いことが HAM になりやすいとは考えられていない。逆に低いからといって HAM になりにくいとも言切れない。HAM 患者で抗体価が著しく低い者は少なくない。抗体価の高さは個人によって異なり、また、病勢を必ずしも反映しない。よって、抗体価の定期的測定には意義がなく、診断や治療の評価にも使用されていない。感染の有無のスクリーニングだけにしか使われない。

③ 血清抗 HTLV-1 抗体、HTLV-1 プロウイルス量の測定の実際

HTLV-1 感染を診断する方法は、血清中の抗ウイルス抗体の検出である。検出法に関しては粒子凝集 (PA) 法、化学発光酵素免疫測定 (CLEIA) 法、ウエスタンブロット (WB) 法、蛍光抗体 (IF) 法などがある。スクリーニング検査として用いられている PA 法や CLEIA 法は高感度であり、偽陰性はほぼないと考えてよい。問題となるのは偽陽性であり、陽性を確認した場合は確認検査として WB 法を行うことが必要である。WB 法による

表 2 HAM の診断基準 (1987 年厚生省研究班による)

- a. 主要事項
- ・緩徐進行性でかつ対称性の錐体路障害所見が前景に立つ脊髄症
 - ・髄液ならびに血清の抗 HTLV-1 抗体が陽性
- b. 参考事項
- ・血液や髄液中に ATL 様細胞を認めることが多いが腫瘍性増殖を示さず、成人 T 細胞性白血病ではない。
 - ・原則として成人発症の孤発例が多いが、若年発症例もある。男女比は約 1:2。輸血後発症群が存在し、その場合、輸血の半年～数年後に発症することが多い。
 - ・下顎反射は正常のことが多い(まれに亢進のこともある)。
 - ・しばしば膀胱直腸障害を伴う。
 - ・レベルを伴う軽度の感覚障害を認めることが多い。
 - ・重症例では四肢(特に下肢)に脱力と筋萎縮を伴う傾向がある。
 - ・手指振戦、眼球運動異常、一過性脳神経症状、一過性髄膜炎症状を伴うこともある。
 - ・副腎皮質ホルモン投与によりしばしば症状の改善を認める。
 - ・髄液に細胞増多(通常軽度)を認めることが多く、IgG 増加、オリゴクローナルバンドを認めることもある。
 - ・抗 HTLV-1 抗体陽性者の頻度の高い地域ほど本症の罹病率も高い。
 - ・他の疾患(脊髄腫瘍、脊髄圧迫病変、多発性硬化症その他の脊髄症など)と鑑別される。

確認は保険適用である。

WB 法では、ウイルスのエンベロープ蛋白に対する抗体(バンド)が陽性で、かつ 3 種類のコア蛋白に対する抗体(バンド)のうち 1 つ以上が(+)であれば陽性と判断する。これらのいずれも(-)であれば陰性であり、これ以外の結果が出た場合は判定保留とする。WB 法での判定保留はしばしば発生するので、補助検査としてプロウイルスを定量する PCR 法がある。プロウイルス量が測定できれば、この検査だけで感染は確定する。HTLV-1 は主にヒトの CD4 陽性リンパ球に感染し、宿主細胞の DNA に組み込まれた状態で存在する。この組み込まれたウイルスをプロウイルスと呼ぶ。プロウイルス DNA の検出には PCR 法とサザンブロット法があるが、ウイルスの検出には PCR 法がより感度が高く、現在は定量 PCR 法 (HTLV-1 プロウイルス定量)で行われている。定量的 PCR 法は、感染細胞の割合がどのくらい存在するかというウイルス量の評価に用いられて

いる。HAM 患者では健常キャリアに比してウイルス量が有意に高く、平均で6.7倍高値である。抗体価と異なり、ウイルス量の評価は診断や発症予測の重要な要素であり、また、その変動は病勢の変動と連動し、HAMの病勢を評価する指標としても有用であることが知られている^{3,9,10}。定量PCR (HTLV-1 プロウイルス定量) はSRL (検査会社) に外注依頼 (保険適応なし) するほか、当科を含めたいくつかの大学のHAM研究を行っている教室でも行っている。また、JSPFADでも検査をしている。サザンプロット法 (HTLV-1 プロウイルス DNA クロナリティ) は、ウイルスのDNAへの組み込みパターンの解析に用い、これにより感染細胞が白血化 (モノクローナルに増殖) しているかどうか分かる。ATLLを疑うときは必須の検査となる。HAMでは通常、ポリクローナルまたはオリゴクローナルな組み込みパターンがみられるが、ATLLではモノクローナルな組み込みパターンが認められる。

④ 末梢血、髄液、その他の検査

末梢血では核の分葉化を示すリンパ球が認められることがあるが、ATLLでみられるようなフラワー細胞はまれであり、典型的なフラワー細胞の出現はむしろATLLの脊髄浸潤を考えるほうがよい。異常リンパ球が5%以上、あるいは花びら様リンパ球が目立つとき、またはLDHや可溶性IL-2Rが著しく高値のときは、血液内科にコンサルトする。なお、可溶性IL-2RはHAMでも上昇していることが多い。白血球数はときに減少することもある。髄液では軽度の蛋白の増加や、細胞数の増加がみられることがあり、髄液細胞にも核の分葉化したリンパ球がみられる例がある。髄液ネオプテリン値の上昇をみることがあり、脊髄での炎症の活動性を反映しているため、その変動は病勢の把握に有用である。髄液ネオプテリンの測定は外注可能であるが、保険適用ではない。電気生理検査では、下肢体性感覚誘発電位 (SEP) での中枢伝導障害の所見がみられることが多い。尿流動態検査による検討では、前述のように多くが上位型神経因性膀胱であり無抑制性膀胱である。

ときに下位型神経因性膀胱を示す。過活動膀胱と排尿筋括約筋協調不全を認めることが多い。

HAMの治療

HAMの治療としては、症状が急速に進行するような急性期には、メチルプレドニゾン大量静注療法を行うことで明らかな症状の改善をみることが多い。しかし、引き続いてステロイド内服を続けるべきかどうか、一定の見解をみていない。われわれはステロイド内服量により病勢やプロウイルス量が変動する例を経験しており、ステロイド静注療法に反応した症例には極少量の内服を続けることも多い。HAM患者にステロイド内服を続けることがATLLを発症しやすくするかどうかは不明である。HAMとATLLの合併例はきわめて少ない。インターフェロン α 療法は日本で行われた多施設二重盲検試験により効果が確認された治療法であり、保険適応がある¹⁾。注射日に微熱が出たりするが、顕著な副作用は少なく使いやすい治療薬である。試験では2週間ないし4週間で治療反応が確認されているので、1カ月以内には効果の判定を行い、それ以降も継続・反復するか中止するか決定し、ただらと使わないことが重要である。サラゾスルファピリジン (サラゾピリン[®]) は髄液中のネオプテリンを改善することが報告されており、使いやすいが保険適応はない。筋痙縮に対してはバクロフェン (ギャバロン[®]) やチザニジン塩酸塩 (テルネリン[®])、エペリゾン塩酸塩 (ミオナール[®]) などを使用する。しびれに対してはカルバマゼピン (テグレートール[®]) やクロナゼパム (リボトリール[®]) などを使用する。排尿障害に対しても、尿流動態検査などの結果を踏まえ適宜内服薬を選択する。HAMは痙縮が顕著であるせいかりハビリテーションの効果がはっきり認められるため、積極的に勧めたい。筋力訓練は近位筋・体幹筋を対象とすると効果が高いと考えられている。

文 献

- 1) Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al : Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy : a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology* 46 : 1016-1021, 1996
- 2) Izumo S, Usuku K, Osame M, et al : The neuropathology of HTLV-I-associated myelopathy in Japan : report of an autopsy case and review of the literature. In Román GC, Vernant JC, Osame M (eds) : *HTLV-I and the Nervous System*. New York, Alan R. Liss, 1988, pp 261-267
- 3) Kubota R, Umehara F, Izumo S, et al : HTLV-I proviral DNA amount correlates with infiltrating CD4+ lymphocytes in the spinal cord from patients with HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuroimmunol* 53 : 23-29, 1994
- 4) Matsuura E, Umehara F, Nose H, et al : Inclusion body myositis associated with human T-lymphotropic virus-type I infection : eleven patients from an endemic area in Japan. *J Neuropathol Exp Neurol* 67 : 41-49, 2008
- 5) Matsuura E, Yamao Y, Jacobson S : Neuroimmunity of HTLV-I Infection. *J Neuroimmune Pharmacol* 5 : 310-325, 2010
- 6) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al : HTLV-I-associated myelopathy : analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1 : 50-61, 1995
- 7) Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, et al : Familial clusters of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS One* 9 : e86144, 2014
- 8) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al : HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1 : 1031-1032, 1986
- 9) Saito M, Nakagawa M, Kaseda S, et al : Decreased human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) provirus load and alteration in T cell phenotype after interferon-alpha therapy for HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Infect Dis* 189 : 29-40, 2004
- 10) Takenouchi N, Yamano Y, Usuku K, et al : Usefulness of proviral load measurement for monitoring of disease activity in individual patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol* 9 : 29-35, 2003

次号予告

脊椎脊髄ジャーナル Vol. 27 No. 9

脊椎疾患の自然経過と治療選択

特集にあたって	札幌整形外科脊椎脊髄センター	鐘 邦 芳
リウマチ性頸椎疾患の自然経過	神戸大学整形外科	由 留 部 崇
頸椎後縦靭帯骨化症の自然経過	今給黎総合病院整形外科	松 永 俊 二, 他
圧迫性頸髄症の自然経過		
一頸椎症および椎間板ヘルニアを中心に	慶應義塾大学整形外科	松 本 守 雄, 他
骨粗鬆症性椎体圧潰の自然経過と治療選択		
	北海道大学大学院医学研究科脊椎・脊髄先端医学講座	須 藤 英 毅
腰椎椎間板ヘルニアの自然経過	千葉大学整形外科	大 鳥 精 司
腰椎変性すべり症の自然経過	山口大学整形外科	寒 竹 司
腰椎分離症の自然経過	徳島大学整形外科	西 良 浩 一

Nomade

脊髄の思い出	東京女子医科大学	岩 田 誠
イラストレイテッド・サージェリー		
胸腰椎結核性脊椎炎に対する前方病巣掻爬骨移植術	国立病院機構山根山病院整形外科	井 澤 一 隆
症例から学ぶ：画像診断トレーニング	自治医科大学放射線科	杉 本 英 治

編集上の都合により内容が若干異なる場合がありますので、ご了承ください。

難病ケアにおけるコペルニクスの転回

臨床評価を患者・家族の主観的評価に変える

中島 孝

Question & Answer

- Q 医療は治せる病気を治すものであり、治らない疾患に対しては、無駄な医療を減らすため、自然に任せておくのが一番良いのか？
- A そうではない。人は生まれると100%の致死率をもつ治らない病気に全員が罹患し、最終的に全員が死ぬ運命にある。そう考えると、医療の本来の目的は、完全に病気を治すことではないことに気づく。その時々症状をコントロールし、人の主観的な満足度を高め、人の適応現象を最大限支援することにある。医学・医療をWHOの健康概念の呪縛から解き放つことで、医療崩壊は解決に向かえるはずである。

Keyword 難病, 主観評価, 緩和医療, 患者報告アウトカム

「治らなくても医療を行う」という英断

医療とは「病気を治すもの」と考える中で、治らない病気に対しての医療が1972年に世界に先駆け、初めて日本で定義された。これは画期的なことだった。治らないとされ、家の奥に隠されてきた患者に対し、医療職が訪問し、健診することが始まった。同時に調査および治療研究も推進できるようになった¹⁾。

この難病概念は日本独自の取り組みとして、社会保険審議会、超党派の国会議員が中心となり、難病対策要綱(1972年)を作り、難病の医療費の公費負担と調査研究制度を整えたことに始まる。難病は「原因不明、治療法未確立、経過が慢性にわたり、単に経済的問題のみならず、介護などに著しく人手を要するために家庭の負担がおもく、また精神的にも負担の多い疾病」とされ、その後、希少性の要素が付け加わると同時に、1996

年からは「地域における保健医療福祉の充実と連携、QOL (quality of life : 生活の質) 向上を目指した福祉施策」が加えられた。2015年1月から「難病の患者に対する医療等に関する法律」の下で、疾患を拡大し、継続可能な制度として新たに再構成された。

この原動力となったのは、医師、看護師、リハビリスタッフ、医療ソーシャルワーカー、臨床心理士、患者団体、ボランティア、行政などからなる多専門職種が集まる難病ケア研究班(1976年～)である。その中で早くから「チーム医療」や、「キュアからケアへ」の理論と実践、難病ケアシステムの提言が行われた(本特集250頁、中山論文参照)。1996～2007年は、難病のQOL評価と向上に関する研究班が組織されたが、筆者は後半の6年間の研究代表者を務めた¹⁾。

表 1 健康関連 QOL, SEIQoL が対象とする領域

評価尺度	領域の定義							
EQ-5D	1. 移動の程度	2. 身の回りの管理	4. 痛み/不快感	-	-	3. 普段の活動	-	5. 不安/ふさぎ込み
SF-36	1. 身体機能	2. 日常生活役割機能(身体)	3. 体の痛み	4. 全体的健康感	5. 活力	6. 社会生活機能	7. 日常生活役割機能(精神)	8. 心の健康
SEIQoL	その時に、患者自身が重要だと考える 5 つの生活領域							

EQ-5D, SF-36 はそれぞれ健康定義に由来する領域を主観評価してもらうが、SEIQoL では生活領域そのものも主観的に考えてもらう特徴があり、主体の適応現象に対応している。

治らなくても症状コントロールで転帰は改善

ほとんどの医学研究者が根本的治療研究にしか興味を持たず、客観的に治す治療以外の研究は無意味と考える中で、症状コントロールの方法を新たに開発し、臨床評価する研究を進めた。

神経難病患者に対する PEG (本特集 233 頁, 会田・今里論文参照), 栄養療法(本特集 230 頁, 長岡・川田論文参照), NPPV, リハビリテーション, ロボットスーツ HAL[®](本特集 242 頁, 高橋論文参照)²⁾, 意思伝達装置(同, 高橋論文参照), 心理サポート(本特集 252 頁, 後藤論文参照)などの取り組みが行われてきた。デュシェンヌ型筋ジストロフィー患者は、以前は 20 歳までにほとんどが死亡したが、根本治療法の開発ではなく、症状コントロールの工夫によって、40 歳まで人生を充実させながら生きていく方が増えたことは驚異である。根本治療法が転帰を変えようと考えられてきた中で、症状コントロールに疾患自体のアウトカムを変える力があることが証明されたのだ。

難病の QOL 評価の問題

WHO (世界保健機関) は「健康状態とは、身体的、精神的および社会的に完全に良好であること (well-being) であり、単に病気や病弱ではないこ

とではない」(1948 年世界保健機関憲章前文)とした。当初(1996 年), 難病患者は客観的に健康状態になれなくても、主観的に健康状態になれると考え、主観的な健康状態評価としての健康関連 QOL (health related Quality of Life) 尺度 (SF-36 や EQ-5D など) を難病患者に使う研究を行った。「寝たきりで人工呼吸器を装着して PEG 栄養をしている患者が、適切なケアのもとで健康だと言い、熱が出ると病気だと言う」ことに対応できる結果になると期待したが、しかしいかなる介入によっても健康関連 QOL は改善しないことがわかった。適切なケアで患者が健康だと言っているにもかかわらず、健康とならないことが不思議だった。SF-36, EQ-5D は計量心理学的に標準化されていたが、大きな問題があり、標準化作業に使われた集団・基準は WHO の健康の定義に沿ったもので、SF-36 は 8 領域, EQ-5D では 5 領域を固定して定義しているだけだった(表 1)。難病患者は、病気の進行に合わせて適応し、日々、自分の健康の定義を書き換えて健康状態を保っていることが、個人の生活の質評価法である SEIQoL の研究でわかった(本特集 222 頁, 大生・中島論文参照)³⁾。

健康関連 QOL ではなく PRO へ

患者報告アウトカム (PRO : patient reported

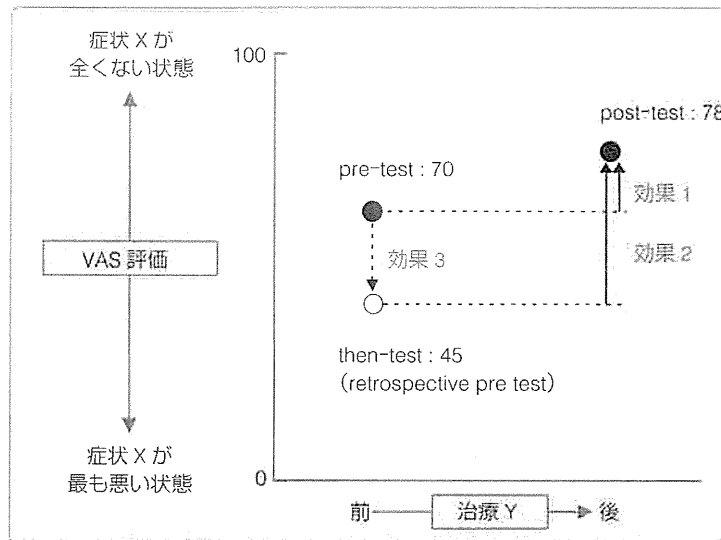


図1 症状Xに対する治療Yの主観評価の問題

治療前の pre-test は70であり、post-test との差は効果1で8でしかない。しかし、患者の評価はそれ以上に高かった。治療後に患者は治療前の過去を振り返って再評価してもらったところ、then-test の値は45であり、患者は改善度を効果2の33として感じていた。評価する主体が治療により変化し、過去評価が変わったがその効果3は25で、これをレスポンスシフトと呼ぶ。

outcome)による医療アウトカム評価の流れの中で、QOLはPROの一つとして再定義された。QOLは状況や考え方、価値観により変動する個人の主観的な構成概念(construct)とされた(本特集222頁、大生・中島論文参照)。医療におけるPROは医療従事者と共有し、共同主観的な概念であり、これを改善できると医療は成功するのである。たとえば、各種自覚症状の主観評価(苦しさ、だるさ、痛み、動きやすさ、つっぱり感)、生活に対する主観評価としての個人のQOLは、すべて重要なPROである³⁾。問診という患者の主観的訴えから開始する必要性を強調した(本特集210頁、下畑論文参照)。

レスポンスシフトは人の能力である

しかし、患者の主観評価であるPROを科学的に扱う場合には、レスポンスシフト(response

shift)現象に注意しなければならない。主観評価では同じ状態に対しても、異なった時には異なった評価になることがある。これは人のエピソード記憶自体が曖昧でいい加減だからなのではない。治療効果や時間経過により、過去を評価する主体そのものが変わることが原因である(本特集222頁、大生・中島論文参照)。

PROを主要な臨床評価とする際には、SEIQoLも含め、前後評価(図1の効果1)だけでなく、主体の変化に応じた評価が必要なのである(図1の効果2)。そのために、治療により患者に起きたレスポンスシフトを評価する必要がある(図1の効果3)。レスポンスシフトは人間のいい加減さに由来するのではなく、その時を生き抜くために、人が過去の解釈を変え、現在と将来を希望とともに生きるために必要な能力であり、人が物語を書き換えていく力に相当する^{3,4)}。

“客観から主観への転回” を医療で実践する誘い

難病だけでなく、慢性疾患、がん診療を含め、治らない病気に対する医療は、患者を客観的に治せないことによりストレスを感じ、治らない患者自身も、疾患自体の症状に悩み、健康概念に由来する治らないという否定的評価により二重の困難に立たされ、生きられなくなってしまう。本来、人は生まれると将来100%治らない病気になる運命があるかもしれないにもかかわらずである。現代医療はこのような根本的な混乱状況に陥っている。これはWHOの健康概念(本特集258頁、松田論文参照)と客観医学自体に起因して起きているだけあり、これを変えれば、一瞬にして、世界を変えることができる⁴⁾。

オランダのHuber博士は、2011年にWHOの健康の定義を批判し、新たに、「社会的、身体的、感情的問題に直面した時に適応し自ら管理する能力(the ability to adapt and self manage in the face of social, physical, and emotional challenges)」を健康状態とし、この能力が損なわれたことを病気とし、その支援を医療と考えた。健康概念からcomplete well-being概念を除き、人の適応概念を入れると、今までのあらゆる呪縛から脱することができる⁵⁾と考えた。

日本での難病ケアの成功は、この新しい健康概念そのものである。すなわち、症状をコントロールし、生きていくことを肯定することで、患者は病気に適応しながら、主観的にうまくいき・満足し、自らの物語を書き換えながら主体的に生きら

れるのである。これが成功すると、社会・経済的な依存度も低下するはずである。

医療は治らない病気に対して、客観的に治す方向に無駄に空回りさせるのではなく、患者と家族の主観的な個人のQOLを高め、患者と家族のナラティブを改善するために行うべきなのである。客観科学は道具として存在するのであり、価値基準ではないのである。医療は、患者と家族の主観を価値基準にするという主客のコペルニクス的転回を行うことが第一に必要なのだ⁴⁾。

私たちは難病ケア研究からこの結論を導き出したが、これが現代医療の混乱を取捨する唯一の処方箋であると考え、あらゆる領域でのさらなる実践と研究にお誘いしたく、本特集を企画した。

文献

- 1) 中島孝：【難病と在宅ケア】難病におけるQOL研究の展開—QOL研究班の活動史とその意義。保健の科学51(2)：83-92, 2009.
- 2) 中島孝：脊髄損傷および難治性疾患に対する革新的リハビリ法の開発—脳、脊髄、神経・筋疾患に対するHALの医療応用の基本戦略；医師主導治験の経験から。臨床評価42(1)：31-38, 2014.
- 3) 中島孝：医療におけるQOLと緩和についての誤解を解くために。医薬ジャーナル47：218-224, 2011.
- 4) 中島孝：患者もスタッフもいきいきとするケアを行うために—治らない病気とともに生きる患者のQOLを考える。看護管理22(7)：563-568, 2012.
- 5) Huber M, et al：How should we define health? BMJ 26(343)：d4163, 2011.

なかじま たかし

独立行政法人国立病院機構 新潟病院
〒945-8585 新潟県柏崎市赤坂町3-52
Tel：0257-22-2126 Fax：0257-24-9812