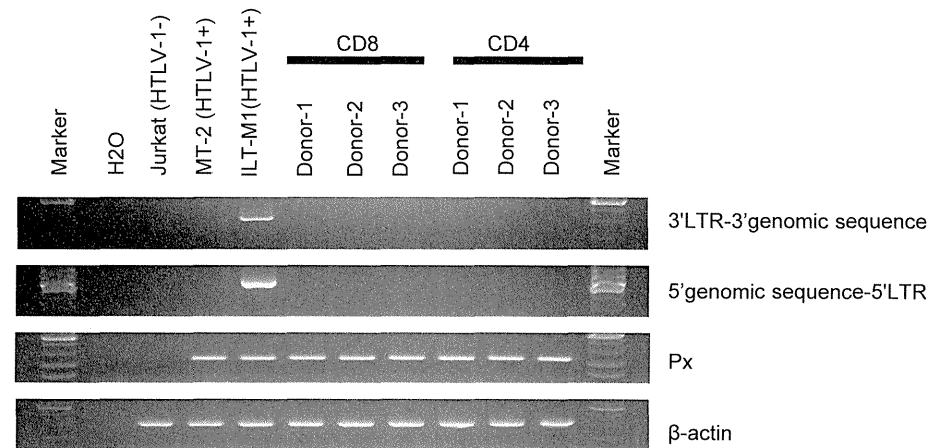


Supplemental Table 1

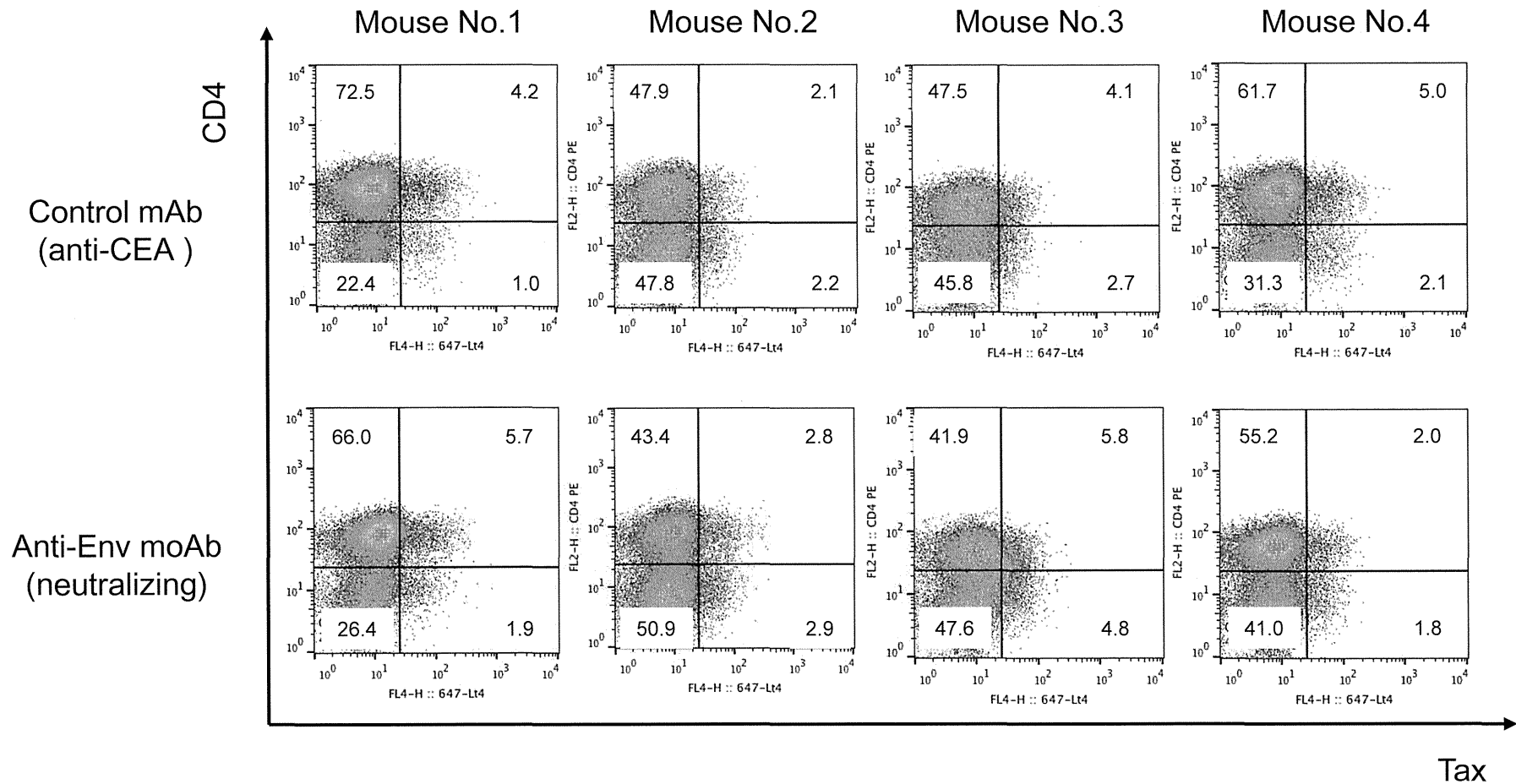
Sequences flanking the integration site of HTLV-1 provirus in ILT-M1 cell and primer sequences used for integration site-specific PCR.

5'-genomic region	5'-LTR	3'-LTR	3'-genomic region
TGCTTTGTCATCTGTGCGTTCAGTTCAT GACAATGACCATGAGCCCCAAATATC		TCCAGGAGAGAAACTTAGTACACA AGTTCACAGAGTTTCACCTTTCTCTTCA	
Forward Primer for the 5'-genomic region	Reverse Primer for the 5'-LTR	Forward Primer for the 3'-LTR	Reverse Primer for the 3'-genomic region
5'-TGCAGATTTCAAGCGCTTCTAGG-3'	5'-TTAGTCTGGGCCCTGACCTTTTCA-3'	5'-CAACTCTACGTCTTTGTTTCGT-3'	5'-GTAAATGAGAAATCCCGCTTCCA-3'

Flanking sequences of 5'- and 3'-LTR were determined by inverse-PCR.
HTLV-1 proviral sequences are shown in boldface.



To rule out the possible contamination of residual ILT-M1 cells, inverse PCR amplification was carried out to determine the sequences adjacent to HTLV-1 LTRs (both 3'- and 5'-LTR) using the DNA extracted from ILT-M1 cells, as previously described [13]. Then, integration site-specific PCR was carried out using primer pairs that encompass HTLV-1 LTRs (both 3' and 5' LTR) and flanking host sequences (Additional file 1: Table S1). As shown, no integration site specific bands were observed except for ILT-M1 cells, suggesting that the possible contamination of HTLV-1 genome derived from the residual ILT-M1 cells is unlikely.



Flow cytometric studies showed that the human lymphocytes recovered from mouse spleens express the amount of Tax protein after short-term (16 h) cultivation ex vivo, indicating that the neutralizing anti-Env Ab (clone LAT-27) injection once after PBMC transplantation did not block the in vivo transmission of HTLV-1.

X 脊髄・脊椎疾患, 髄液動態異常

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)

HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP)

Key words : HAM/TSP, 疫学, 診断, 治療, 予後

山野嘉久

X

脊髄・脊椎疾患、髄液動態異常

1. 概 念

HTLV-1-associated myelopathy (HAM) は、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¹⁾、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

HTLV-1 キャリアは全国で約 110 万人存在するが、その約 0.3% に HAM を、約 5% に成人 T 細胞白血病リンパ腫 (ATL) を発症すると推定される²⁾。患者は西日本を中心に全国に分布し、特に九州・四国・沖縄に多い。最近の疫学調査では、全国の患者数は約 3,600 人と推定、関東などの大都市圏で患者数が増加している。

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、1986 年 11 月より献血時の抗 HTLV-1 抗体スクリーニングが開始され、以後、輸血後発症はない。発症は中年以降の成人が多いが (平均発症年齢は 40 歳代)、若年発症例も存在する。男女比は 1:2 と女性に多い。

3. 診断と鑑別診断

HAM は希少疾患であるため、発症初期で鑑別に拮がりにくい。早期の診断と治療介入が

表 1 HAM の初期症状

- ・何となく歩みにくい、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

必要であるため、見逃しがないうよう、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、HAM を疑ったらすぐに神経内科医への紹介を考慮してほしい。

HAM の診断には、まず血清中の抗 HTLV-1 抗体の有無を EIA 法または PA 法でスクリーニングし、陽性の場合にはウエスタンブロット法で確認、感染を確定する。感染が確認されたら髄液検査を施行し、髄液の抗 HTLV-1 抗体が陽性の場合、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³⁾。

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呈する。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、杖さらに車椅子が必要となる。重症例では、下肢の完全

麻痺や体幹の筋力低下による座位保持困難により寝たきりになる場合もある。感覚の異常は約6割に認められ、下半身の触覚や温痛覚の低下、持続するしびれ感や痛みなどを呈し、特に痛みを伴う場合はQOL低下の原因となる⁴⁾。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。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。男性ではインポテンツがしばしばみられる⁴⁾。

神経内科学的診察では、両下肢の深部腱反射の亢進、腹壁反射の消失、バビンスキー徴候などの病的反射が下肢でみられる⁴⁾。

HAM患者の約8割は年単位で緩徐に慢性に進行するが(慢性進行例)、時に急速に進行し数カ月で歩行不能になる例もある(急速進行例)。一方で、運動障害が軽度のまま10年以上症状の進行が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で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、脊髄の横断面では両側索の萎縮と変性が観察される。HAMの病理組織所見では、慢性炎症過程が脊髄、特に胸髄中・下部に優位にみられる。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⁵⁾。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⁶⁾。このことは、HTLV-1が直接神経細胞を傷害するのではなく、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する。

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⁷⁾。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⁸⁾。さらに、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⁹⁾。最近、著者らは、HAM患者髄液で高値を示すCXCL10というケモカインに着目、感染T細胞から分泌されるインターフェロン(IFN)- γ 産生により、脊髄のアストロサイトが刺激されCXCL10を過剰産生し、そのCXCL10が新たな感染T細胞や炎症細胞の脊髄への遊走を促し、それらの細胞がIFN- γ を産生してさらにCXCL10の産生を刺激するという、炎症のポジティブフィードバックループが形成されていることがわかった。これが炎症の慢性化機構の主軸であり、脊髄病巣の形成・維持に重要な役割を果たしていると考えられる¹⁰⁾。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患者は、抗HTLV-1抗体価が健常キャリアに比して高値のことが多い。また血清中の可溶性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が、これらのマーカーは疾患活動性の指標としては弱い。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、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⁴⁾。ただし、一般的な髄液検査項目ではHAMの炎症を把握するには感度が低く、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(保険未承認)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は、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証明されている¹¹⁾。プロウイルス量は感染症としての制御具合を示すため、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。

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¹²⁾。

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、将来進行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は、比較的強い治療が初期に必要な場合が多い。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は、髄液の炎症所見や臨床経過などから活動性か非活動性であるかを判断し治療内容を決定する。

2) HAMの病態に則した治療戦略

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。その治療には①HTLV-1感染細胞の排除、②脊髄炎症の沈静化、③神経細胞の再生が必要であるが、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ステロイドと免疫調整・抗ウイルス作用をもつIFN- α による治療が主である。

ステロイド治療は、プレドニゾロン(PSL)がHAMに対する有効率および即効性に優れている。しかし、長期にわたるステロイド治療の継続は、肥満、糖尿病、骨粗鬆症、白内障、感染症の誘発などの副作用の恐れがあるので、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¹³⁾。IFN- α は、現在HAMに対して保険承認を得ている唯一の薬剤である。IFN- α は抗ウイルス作用と免疫調整作用を併せ持つが、PSLに比較して抗炎症効果・即効性に乏しく、効果発現に週3回以上の注射を必要とするため、長期間の治療継続が困難な場合が多い。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- α も長期予後改善効果に関するエビデンスに乏しく、また副作用などの問題で長期使用患者が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。一方で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である。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研究があるが、HTLV-1はHIVとは異なり血清中に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、ウイルス量の減少効果は得られていない¹⁴⁾。2012年、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り¹⁵⁾、HAMに対して医師主導治験が開始となっているので、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

X

脊髄・脊椎疾患、髄液動態異常

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 neurologic 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) Ando H, et al: Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain* 136: 2876, 2013.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) 山内淳司ほか: Human T-lymphotropic virus type 1感染者における腎移植の影響. *日臨腎移植会誌* 1(1): 55-60, 2013.
- 14) Taylor GP, et al: Zidovudine plus lamivudine in human T-lymphotropic virus type-1-associated myelopathy: a randomised trial. *Retrovirology* 3: 63, 2006.
- 15) Yamano Y, et al: Abnormally high levels of virus-infected IFN- γ ⁺ CCR4⁺ CD4⁺ CD25⁺ T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder. *PLoS One* 4: e6517, 2009.

HTLV-1 の神経障害

山野嘉久 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

専門医からのキーメッセージ

- HAMはHTLV-1感染者の一部に発症する、進行性の脊髄痙性麻痺を主徴とする神経難病で、疾患活動性に応じた治療が重要である。
- 以前は九州地方に患者が偏在していたが、近年大都市圏で患者数が増加している。

HAMとは

HTLV-1関連脊髄症(HAM)は、成人T細胞白血病リンパ腫(ATL)の原因であるHTLV-1(ヒトTリンパ向性ウイルス1型)の感染者の約0.3%に発症する脊髄疾患で、脊髄の慢性炎症による進行性の錐体路障害を特徴とする。初期症状として歩行の違和感、転びやすい、足のしびれ、頻尿などが出現、多くは進行し、歩行困難、高度の頻尿・便秘、尿閉、両下肢の疼痛などが現われ、日常生活が困難になり、重症例では寝たきりになる場合もある。

診断と検査

HAMを疑ったら、血清中の抗HTLV-1抗体を測定(PAまたはEIA法)、陽性の場合にはウェスタンブロット法で確認、感染を確定する。次に髄液検査を施行し、髄液の抗HTLV-1抗体が陽性の場合、ほかのミエロパチーを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と診断する。髄液検査では細胞数増加(単核球優位)を約4割に、ネオプテリン(保険未承認、外注測定可)の増加を約8割に認める。髄液所見は病勢と相関が高く、ネオプテリンは脊髄炎症の感度に優れている。MRIでは胸髄萎縮がしばしば認められ、発症早期にT2強調で髄内強信号が認められる場合がある。

治療の一般方針

1. 治療方針の立て方

HAMの発症様式に基づく病型は、発症から①10数年の経過で歩行不能になる慢性進行例、②2年以内に歩行不能になる急速進行例、③歩行障害が軽度で進行が乏しい軽症例に大別され、その経過は脊髄炎症の程度を反映している場合が多い。HAMは脊髄炎症が主病態であるため、炎症の程

度の把握は重要であり、前述の髄液所見に加え、臨床経過の把握は治療方針を決定する指標となる¹⁾。

2. 治療の実際

a) 急速進行例：髄液の細胞数やネオプテリンが高い症例では、ステロイドパルス療法とその後の内服が有効な場合がある。

b) 慢性進行例：緩徐に進行し、髄液所見が炎症活動期と判断される場合は、ステロイド少量内服やインターフェロンα療法が有効の場合がある。

c) 軽症例：進行が乏しく髄液炎症が軽微な場合は、これら治療薬の必要性に乏しく、合併症の治療を行いながら経過をみる。

d) 合併症の治療：排尿障害に関しては、泌尿器科と連携し薬物療法や間歇的自己導尿を行う。痙性には抗痙縮薬、下肢の疼痛には、神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン²⁾に基づき対応する。リハビリテーションは患者のADL維持に重要である。

患者指導のポイント

ステロイド骨粗鬆症の予防内服、転倒による骨折や、神経因性膀胱に起因する尿路感染症に留意するよう指導する。

明日への指針

HTLV-1感染細胞を標的とした分子標的薬(抗CCR4抗体製剤)のHAMに対する治験が、2014年から実施されている。

文 献

- 1) HAM診療マニュアル：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「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に関する研究」(研究代表者：出雲周二)、2013
- 2) 日本ペインクリニック学会：神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン、真興交易医書出版社、東京、2011

【 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の分子病態に基づく治療戦略 】

Therapeutic strategy for HTLV-1-Associated Myelopathy (HAM/TSP)
based on molecular pathophysiology

山野 嘉久

Yoshihisa Yamano

Key words

HTLV-1, HAM, CCR4, CXCL10

要 約

ヒトTリンパ向性ウイルス1型 (HTLV-1) の感染者の一部に発症する HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は、進行性の脊髄性麻痺を特徴とする、極めて深刻な難治性希少疾患である。HAM の治療はステロイドやインターフェロン- α が主に使用されているが、これらは効果不十分かつ副作用で継続困難な場合が多く、より効果や長期忍容性に優れた新規治療薬開発が必要である。HAM の主病態は、活性化した HTLV-1 感染細胞によって惹起される脊髄の慢性炎症と、その結果生じる神経組織の不可逆的な損傷と考えられており、感染細胞や炎症を制御する治療薬の開発が必要である。本稿では、主病因である感染細胞に対する特異的な治療標的分子の解明、脊髄病巣での持続的炎症機構や予後関連バイオマーカーなどの研究成果を踏まえ、分子レベルでの病態に即した根本的治療薬開発の現状や今後の展望について概説する。

1. HAM の特徴

HAM は、1986 年に Osame らにより一つの疾患単位として提唱された¹⁾。日本では、HTLV-1 感染者が約 108 万人存在、その約 0.3% に HAM を発症し、全国の患者数は約 3,600 名と推定されている。HAM の主病態は、HTLV-1 感染細胞に起因した脊髄での慢性炎症による神経組織障害である。感染細胞が脊髄へ遊走して炎症反応が惹起されると、炎症細胞が病変部へリクルートされることで炎症の慢性化が成立し、病変部でのサイトカ

インや細胞傷害性 T 細胞の作用により周辺の神経組織が破壊されることで変性が生じると考えられている²⁾。

2. HAM の経過

HAM の主な症状は歩行障害、感覚障害、排尿・排便障害で、多くは進行し、徐々に日常生活が困難になっていく。重症例では、下肢の完全麻痺や体幹の筋力低下による座位保持困難により、寝たきりになる場合もある³⁾。HAM の経過は、多くの患者では歩行障害などが 10 年単位で緩徐に進行する経過を示す (緩徐進行例) が、発症して急速に症状が進行し、発症から 2 年以内に歩行不能となる比較的急速な進行を示す例 (急速進行例) や、数十年の経過においてほとんど進行せず軽症の状態を持続する例もある (軽症例)。このように HAM 患者の経過 (進行度) には個人差が大きいという特徴があり、経過や疾患活動性を踏まえた治療が望まれる。

3. HAM のバイオマーカー

患者に応じた適切な治療を提供するためには、予後予測や疾患活動性の評価、治療効果の判定等を可能にするバイオマーカーが必要とされる。また新薬開発を実現するためには、その有効性を証明する検証的臨床試験の実施が必要となるが、HAM の経過は一般に数十年と長いため、治療の最終目標 (true end point) である長期予後の改善を対象に臨床試験を実施することは非現実的であり、true end point と統計学的

に相関し、かつ定量性の高い surrogate marker (代替マーカー) を決定し、その改善を代替エンドポイントとした臨床試験の実施が望まれる。Surrogate marker は、まず病気の進行度と相関するマーカー (prognostic marker) として証明される必要がある。これまでに、末梢血 HTLV-1 プロウイルス量⁴⁾、髄液/血液 HTLV-1 プロウイルス量比⁵⁾、髄液の CXCL10、CXCL9、ネオプテリンの濃度⁶⁾が、HAM の進行度と相関性があると報告されている。これらは HAM の prognostic marker や surrogate marker の有望な候補であり、前向き研究での検証が必要であるが、感染細胞ならびに髄液の CXCL10 やネオプテリン濃度を減少できる薬剤が、HAM の長期予後改善に結びつく新薬として有望であることを示唆している。

4. HAM における感染細胞の特徴

最近、HAM 患者において HTLV-1 感染細胞が非常にユニークな特徴を有することが判明してきた。HTLV-1 は、免疫の司令塔である CD4⁺ ヘルパー T (Th) 細胞に持続感染するが、この Th 細胞はナイーブ T 細胞から Th1、Th2、Th17、制御性 T 細胞 (Treg) などの Th サブセットに分化し、それぞれ特徴的な転写因子やサイトカイン、ケモカイン受容体を発現している。通常、これらの Th サブセットはバランスを保って存在しているが、そのバランスに破綻が生じると宿主に免疫異常が引き起こされると考えられており、近年、このバランス破綻に Th 細胞の分化異常の重要性が注目されている。これに関連して、我々は HAM における HTLV-1 感染細胞は、主に Treg や Th2 細胞に発現するケモカイン受容体 CCR4 陽性の CD4⁺ T 細胞であり、興味深いことに HAM の CCR4⁺CD4⁺ T 細胞は、炎症性サイトカイン IFN- γ を産生する Th1 細胞様の異常細胞に変化し増加していることを示した⁷⁾。

また、HTLV-1 由来の機能遺伝子である tax や HBZ の発現が、Treg の免疫制御機能の低下を誘導することが報告されている⁸⁾。このように HAM 患者における CCR4⁺CD4⁺ T 細胞は、HTLV-1 感染によって炎症促進的な機能異常を伴って増加しており、Th バランスにも影響を与え、HAM 病態形成に重要な役割を果たしていることが示唆されている。

5. HAM における炎症の慢性化機構

HAM 脊髄病巣の病理所見では、小血管周囲の炎症細胞浸潤や IFN- γ などの炎症性サイトカインの発現を認め、脊髄で持続的な炎症が起こっていることが示され、さらに in situ PCR 法を用いた研究では、HTLV-1 は脊髄に浸潤した 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²⁾。以上から、HAM の脊髄病巣では HTLV-1 感染 T 細胞に起因する慢性炎症が存在すると考えられているが、炎症の慢性化機構は不明であった。

最近、我々は HAM 患者脊髄における炎症の慢性化が脊髄局所での病的なケモカイン産生を軸とする炎症のポジティブフィードバックループに起因するという仮説を立て、HAM の病態の主軸となるケモカインの同定を試みた¹⁰⁾。その結果、HAM 患者髄液中で高値を示したケモカインのなかで、Th1 細胞に発現する CXCR3 のリガンドである CXCL10 のみが、血清中よりも髄液中で高い濃度勾配を示し、髄液 CXCL10 濃度は髄液細胞数と相関していた。また、HAM 患者の髄液や脊髄病変には、CXCR3 を発現する細胞が多数を占めており、CXCL10 により CXCR3 陽性細胞が優先的に脊髄に遊走していることが示され、さらにその中の CXCR3⁺CD4⁺T 細胞の一部に HTLV-1 感染を認めることから、HTLV-1 感染細胞の脊髄への遊走にも CXCL10 が重要な役割を果たしていることが示唆された。また CXCL10 の主な産生細胞はアストロサイトであることが判明し、アストロサイトは患者由来 CD4⁺T 細胞からの IFN- γ 産生により CXCL10 を過剰産生することが示された。以上より、HAM の脊髄病変では、浸潤した HTLV-1 感染細胞から産生される IFN- γ によってアストロサイトからの CXCL10 産生を刺激し、その CXCL10 は CXCR3 陽性の感染 CD4⁺ T 細胞や CD8⁺ T 細胞などの炎症細胞の脊髄への遊走を促し、それらの細胞が IFN- γ を産生してアストロサイトからのさらなる CXCL10 産生を刺激するという、炎症のポジティブフィードバックループ (IFN- γ -CXCL10-CXCR3 ループ) が形成され、これが炎症の慢性化機構の主軸であり、脊髄病巣の形成・維持に重要な役割を果たしていると考えられる (図)¹⁰⁾。

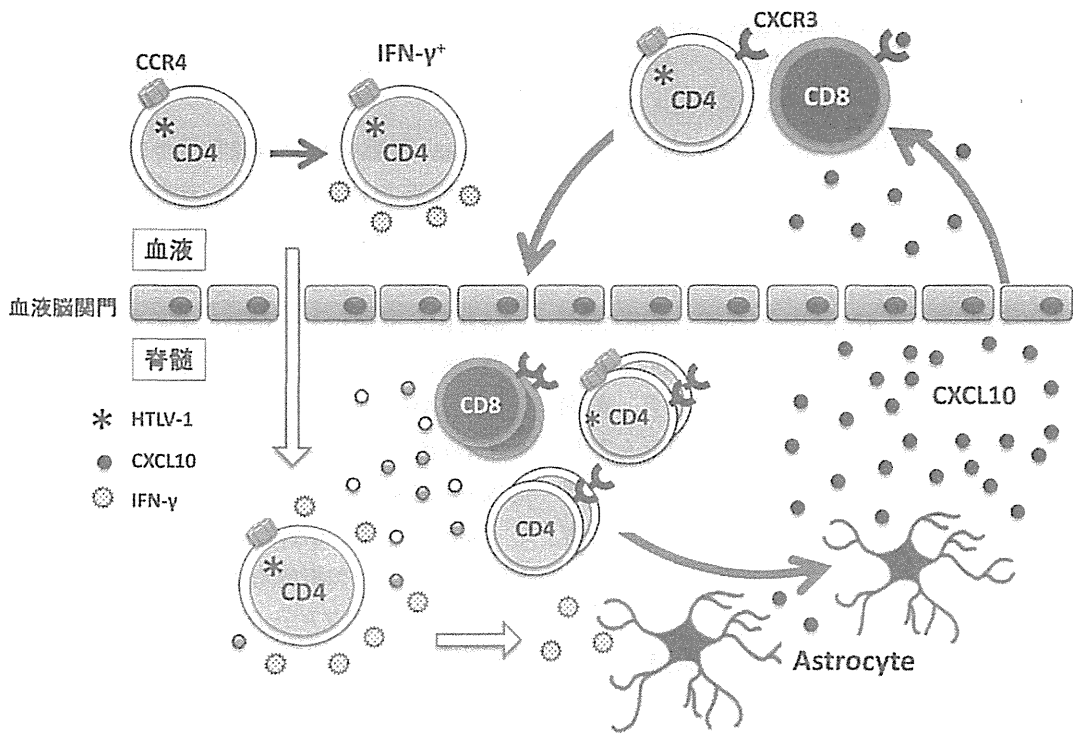


図 HAM 感染細胞を起因とした炎症のポジティブフィードバックループ

6. HAM に対する抗 CCR4 抗体療法の開発

HAM の治療には、その病態から①ウイルス量 (感染細胞) の制御、②脊髄炎症の鎮静化、③傷害された脊髄の再生、が必要である。現時点では、脊髄炎症を鎮静化させるステロイドやインターフェロン α 療法が用いられているが、治療効果は不十分であり、やはり炎症の制御するためには感染細胞の制御がより根本的な治療に繋がると考えられ、その開発が急務である。これまでにも HAM に対する抗ウイルス療法の開発が試みられてきたが、逆転写酵素阻害薬やプロテアーゼ阻害薬などは *in vitro* での感染阻害作用が示されるも、臨床試験ではウイルス量の減少効果は得られず、治療効果に乏しかった¹³⁾。よって、ウイルス量の制御には異なった戦略、例えば感染細胞自体を特異的に攻撃・死滅させる抗体療法などの開発が必要と考えられる。

そこで我々は、HAM 患者において CCR4 抗原を標的として抗体依存性細胞障害活性を示すヒト化抗 CCR4 抗体 Mogamulizumab (KW-0761) に着目して研究を進めた。我々は KW-0761 を用いて、HAM 患者における抗感染細胞効果、抗炎症効果を証明し、CCR4 が

HAM の有用な治療標的分子であることを示した。またこれまでの他の治験において、健康成人や ATL 等患者を対象として安全性や有効性が示されていることから¹²⁾、KW-0761 は HAM に対する安全かつ有効な治療薬になりうると考え、医師主導治験 (第 I / II a 相試験) を計画、2013 年 12 月より実施している。

おわりに

HAM は長期にわたり障害を強いられる疾患で、患者の苦痛は大変深刻であり、一刻も早い有効な治療法の開発が切望されている。感染細胞を標的とした薬剤開発は HAM の根本的な治療薬となることが期待されてきたが、これまで実現されなかった。ところが、近年の分子レベルでの病態解明や我が国の研究者によるバイオテクノロジー技術の進展などにより、その実現の可能性を探る臨床試験実施の機会が得られる段階にまで発展してきている。現状では、抗 CCR4 抗体製剤が HTLV-1 感染細胞の劇的な減少を期待できる唯一の薬剤であるので、安全に治療可能な用量や用法などの決定に向け、慎重かつ綿密な臨床試験の実施を重ね、有用なエビデンスを蓄積していくことが重要と考える。

文 献

- 1) Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, *et al.* HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet.* 1986; 1 (8488) :1031-2.
- 2) Matsuura E., Yamano Y., Jacobson S. Neuroimmunity of HTLV-I Infection. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2010; 5(3) :310-325.
- 3) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, Kubota H, Arimura K, Kawabata M, *et al.* HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol.* 1995;1 (1) :50-61.
- 4) Olindo S, Lezin A, Cabre P, *et al.* HTLV-1 proviral load in peripheral blood mononuclear cells quantified in 100 HAM/TSP patients: a marker of disease progression. *J Neurol Sci.* 2005; 237 : 53.
- 5) Takenouchi N, Yamano Y, Usuku K, *et al.* Usefulness of proviral load measurement for monitoring of disease activity in individual patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol.* 2003 ; 9 : 29.
- 6) Tomoo Sato, Ariella Coler-Reilly, Atae Utsunomiya, *et al.* CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013 ; 7 : 11.
- 7) Yamano Y, Araya N, Sato T, *et al.* Abnormally high levels of virus-infected IFN-gamma⁺ CCR4⁺ CD4⁺ CD25⁺ T cells in a retrovirus-associated neuroinflammatory disorder. *PLoS One.* 2009 ; 4 : e6517.
- 8) Yamano Y, Takenouchi N, Li HC, *et al.* Virus-induced dysfunction of CD4⁺CD25⁺ T cells in patients with HTLV-I-associated neuroimmunological disease. *J Clin Invest.* 2005 ; 115 : 1361.
- 9) Yamamoto-Taguchi N, Satou Y, Miyazato P, *et al.* HTLV-1 bZIP Factor Induces Inflammation through Labile Foxp3 Expression. *PLoS Pathog.* 2013 ;9 : e1003630.
- 10) Ando H, Sato T, Tomaru U, *et al.* Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain.* 2013 ; 136 : 2876.
- 11) Taylor GP, Goon P, Furukawa Y, *et al.* Zidovudine plus lamivudine in Human T-Lymphotropic Virus type-I-associated myelopathy: a randomised trial. *Retrovirology.* 2006 ; 3 : 63.
- 12) Ishida T, Joh T, Uike N, *et al.* Defucosylated anti-CCR4 monoclonal antibody (KW-0761) for relapsed adult T-cell leukemia-lymphoma: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30 (8) : 837.

< 細胞 ニュース >

第 18 回腸内細菌学会のお知らせ

開催年月日：2014年6月11日(水)・12日(木)
 代表者：清野 宏(東京大学医学科学研究所長)
 開催地：東京都文京区
 会場：東京大学(本郷キャンパス)
 事務局連絡先：日本ビフィズス菌センター事務局
 TEL：03-5319-2669 FAX：03-5978-4068
 常設事務局 URL：http://bifidus-fund.jp/index.shtml
 開催案内 URL：http://bifidus-fund.jp/meeting/index.shtml
 E-mail：jbf@jpec-pub.co.jp
 テーマ：「高次複雑系としての腸内微生物叢を考える
 -細菌・ウイルス・真菌・宿主の多彩なクロストーク-

◇特別講演

座長 神谷 茂(杏林大学)
 「大腸上皮幹細胞培養系の確立と移植—腸管免疫への応用—」
 Colonic Stem Cell Culture and Transplantation
 -Application in Mucosal Immunology-
 渡辺守(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科消化器病態学教授)

◇受賞講演

座長 神谷 茂(杏林大学)
 「ビフィズス菌の免疫調節作用とその作用機序に関する研究」
 Immunomodulatory effects of bifidobacteria and the mechanisms
 岩淵 紀介(森永乳業(株)食品基盤研究所)
 「腸内細菌による T 細胞誘導機構の解明」
 The role of gut microbiota in the development and function of intestinal T cells
 新 幸二((独)理化学研究所統合生命医科学研究センター) …他

< 細胞 ニュース >

第 21 回日本がん予防学会総会のお知らせ

開催年月日：2014年6月13日(金)・14日(土)
 代表者：津金 昌一郎
 (国立がん研究センターがん予防・検診研究センター長)
 開催地：東京都中央区
 会場：国立がん研究センター(築地キャンパス)
 事務局連絡先：国立がん研究センター がん予防・検診研究センター
 TEL：03-3547-8579 FAX：03-3547-8578
 常設事務局 URL：http://jacp.info/
 開催案内 URL：http://jacp2014.ncc.go.jp/index.html
 E-mail：JACP2014@ml.res.ncc.go.jp
 テーマ：がん研究からがん予防へ

◇メイン・シンポジウム

「がん研究からがん予防の実践」
 座長：津金昌一郎(国立がん研究センター)
 1) 動物実験の役割/西川秋佳(国立医薬品食品衛生研究所)
 2) 疫学研究の役割/若井建志(名古屋大学)
 3) メカニズム・バイオマーカー研究の役割/大島寛史(静岡県立大学)
 4) がん予防の実践への橋渡し研究/笹月静(国立がん研究センター)

◇シンポジウム 1

「糖尿病とがんの予防の接近」座長：溝上哲也(国立国際医療研究センター)

◇シンポジウム 2

「ゲノム情報の予防研究への応用」座長：岩崎基(国立がん研究センター)

◇シンポジウム 3

「わが国において優先すべき予防介入試験」座長：井上真奈美(東京大学)
 …他

第4章 特異的神経感染症

ヒトT細胞白血病ウイルス1型関連脊髄症

要旨

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

はじめに

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) は、ヒトT細胞白血病ウイルス1型 (HTLV-1) の感染者 (キャリア) の一部に発症する、進行性の脊髄障害を特徴とする神経難病である。1986年に納らにより1つの疾患単位として提唱され¹⁾、2009年度からは我が国の難治性疾患克服研究事業の対象疾患 (いわゆる難病) に認定されている。

疫学

HTLV-1 キャリアは全国で約110万人存在するが、その約5%に成人T細胞白血病 (ATL)、約0.3%にHAMが発症すると推定されている²⁾。感染者やHAM、ATL患者は、西日本を中心に全国に分布し、特に九州・四国・沖縄に多い。しかし最近の全国疫学調査では、全国のHAM患者数は約3,000人と推定され、関東などの大都市圏で患者数が増加していることが明らかになってきた。

●キーワード

HTLV-1
HAM

HTLV-1の感染経路として、主として母乳を介する母子感染と、輸血、性交渉による水平感染が知られているが、1986年11月より献血時の抗HTLV-1抗体のスクリーニングが開始され、以後、輸血後

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

診断と鑑別診断

表1 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 初期症状

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

HAMは希少疾患ゆえに、発症初期の段階で鑑別にあがりにくい³⁾が、HAMは早期に診断し治療介入することが重要であるため、見逃さないよう注意が必要である。症状も多彩であるため、整形外科や泌尿器科を受診する患者も多い。表1のような患者を診たら、HAMという疾患を思い浮かべ、HAMを疑ったらすぐに神経内科医への紹介を考慮して

ほしい。

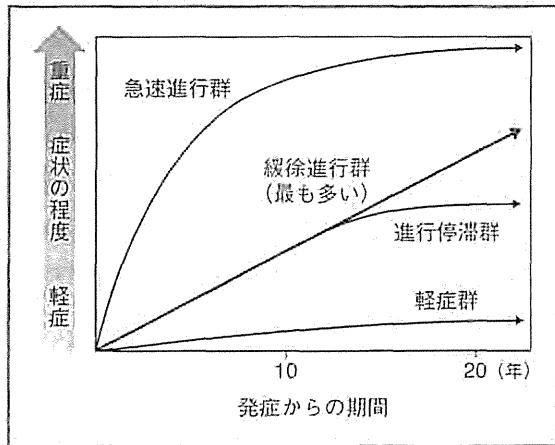
HAMの診断には、まず血清中の抗HTLV-1抗体の有無をEIA法またはPA法でスクリーニングし、陽性の場合はウエスタンブロット法で確認、感染を確定する。感染が確認されたら髄液検査を施行し、髄液の抗HTLV-1抗体が陽性の場合、ほかのミエロパチーを来す脊髄圧迫病変、脊髄腫瘍、多発性硬化症、視神経脊髄炎などを鑑別したうえで、HAMと確定診断する³⁾。

症状・経過

臨床症状の中核は、緩徐進行性の両下肢痙性不全麻痺で、両下肢の筋力低下と痙性による歩行障害を示す。初期症状は、歩行の違和感、足のしびれ、つっぱり感、足がもつれる、転びやすい、などであるが、多くは進行し、片手杖、両手杖、さらに車椅子が必要となる。重症例では下肢の完全麻痺や体幹の筋力低下による座位保持困難により、寝たきりになる場合もある。感覚障害は約6割に認められ、下半身の触覚や温痛覚の低下、持続するしびれ感や痛みなどが見られるが、特に痛みを伴う場合は、QOL低下の主要な原因となる⁴⁾。

自律神経症状は高率に見られ、特に排尿困難、頻尿、便秘などの膀胱直腸障害は、病初期より見られる。また、進行例では起立性低血圧や下半身の発汗障害なども認められ、発汗低下によるうつ熱のため、夏場に微熱、倦怠感が続き、適切な室温管理が必要となる。そのほか、

図1 HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の臨床経過の特徴



男性ではインポテンツがしばしば見られる⁴⁾。

神経内科学的診察では、両下肢の深部腱反射の亢進、腹壁反射の消失が認められる。また、バビンスキー徴候 (Babinski sign) などの病的反射が下肢で見られる⁴⁾。

HAM 患者の約 8 割は年単位で緩徐に慢性に進行するが (慢性進行例)、時に急速に進行し数ヶ月で歩行不能になる例も見られ (急速進行例)、特に高齢での発症者で進行度が早い傾向がある。一方で、運

動障害が軽度のまま十年以上の長期にわたり、症状の進行があまり認められない例もある (慢性軽症例)。このように、HAM の経過には個人差が大きく、その経過は疾患活動性 (特に脊髄炎症) の程度と相関している場合が多いので、治療方針を決定するうえでこれらの特徴を考慮する必要がある (図 1)。

病因・病態

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

HAM 患者では、末梢血単核球中のプロウイルス量 (感染細胞数) が健常キャリアに比較して有意に多い⁵⁾。また、感染細胞に反応する HTLV-1 特異的細胞傷害性 T 細胞や抗体の量も異常に増加しており、ウイルスに対する免疫応答が過剰に亢進している⁶⁾。HAM 患者の脊髄は、頸髄下部から腰髄上部までびまん性の萎縮が見られ、脊髄の横断面では両側索の萎縮と変性を認める。HTLV-1 感染細胞は脊髄の小血管から脊髄実質に浸潤し、左右対称性に慢性炎症を惹起し、脊髄実質周囲の軸索・髄鞘の変性脱落を起し⁷⁾、神経を不可逆的に傷害する。HTLV-1 の感染は脊髄に浸潤した T 細胞にのみ確認され、周辺の神経細胞やグリア細胞には確認されていない⁸⁾。よって、HAM 患者の脊髄では、HTLV-1 が直接神経線維を傷害するのではなく、血液中から脊髄へ浸潤した HTLV-1 感染 T 細胞が、細胞免疫学的機序に

より脊髄に慢性炎症を起し、神経細胞を障害していると推測される。

検査

HAM 患者では、血清中の可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R) 濃度が高いことが多く、末梢レベルでのウイルスに起因する免疫応答の亢進を非特異的に反映しているものと考えられる。髄液検査では、軽度の細胞数、タンパク、IgG の増加が見られることがあり、急速進行例では高い値を示す傾向がある⁴⁾。髄液所見は脊髄での炎症の程度を把握するうえで極めて重要であるが、これらの一般的な検査項目では感度が低く、炎症が存在して症状が進行性であっても、これらの値が正常範囲内にとどまることがある。現時点では、髄液中のネオプテリン濃度 (保険未承認であるが外注検査可能) が感度に優れており、重症度との相関性が高く⁹⁾、HAM の疾患活動性や治療効果の把握に有用である。末梢血単核球中のプロウイルス量は、ウイルス感染症としての制御の指標となる。疾患活動性との相関は、髄液の炎症所見ほど強くないが、HAM 患者の長期予後との相関性が疫学的に証明されており¹⁰⁾、将来、HTLV-1 感染細胞の制御治療薬が出現した場合、重要なバイオマーカーとなることが考えられる。

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

治療と予後

1. 治療の考え方

HAM は、その経過や疾患活動性の個人差が大きいという特徴があるので、それを踏まえた治療方針の決定が必要である。できるだけ発症早期に、将来重症化する可能性があるかないかの疾患活動性を判定し、その程度に応じて治療内容を検討することが望ましい。

HAM の病態は、脊髄における HTLV-1 感染細胞に起因した慢性炎症による神経組織障害であるため、その治療には、① 感染細胞の排除、② 脊髄炎症の沈静化、③ 神経細胞の再生、が必要である。しかし、現時点で抗ウイルス療法や神経再生治療は研究段階であり、

HAM の治療は炎症抑制効果を持つステロイドと、免疫調整・抗ウイルス作用を持つインターフェロン α (IFN α) による治療が主である。現時点でHAMの根本的治療法はなく、機能予後は不良である。また、まれではあるが、経過中にATLを発症する例があり、末梢血異常リンパ球の出現や血清 sIL-2R 濃度の著明な増加、リンパ節腫脹などに注意して、観察することが必要である。

2. HAMの病勢に応じた治療戦略

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

ステロイド治療は、プレドニゾロン (PSL) がHAMに対する有効率および即効性に優れている。しかし、長期にわたるステロイド治療の継続は、肥満、糖尿病、骨粗鬆症、白内障、感染症の誘発などの副作用のおそれがあるので、髄液の炎症所見や臨床的な治療反応性、年齢などを考慮し、できるだけ内服量を少なくする努力が必要である。なお、PSL治療によりウイルス量が増加することはない。IFN α は、現在HAMに対する保険承認を得ている唯一の薬剤であり、抗ウイルス作用と免疫調整作用を合わせ持つが、PSLに比較して抗炎症効果・即効性に乏しく、効果発現に週3回以上の注射施行を必要とするため、長期間の治療継続が困難な場合が多い。主な副作用として、発熱・全身倦怠感・食欲不振などのインフルエンザ様症状、脱毛、間質性肺炎、抑うつ、血球減少などがある。

HAMの治療の最終目標は、長期予後の改善である。PSLもIFN α も長期予後改善効果に関するエビデンスに乏しく、PSLやIFN α 注射療法も副作用などにより長期治療継続は困難で、より効果や長期忍容

性に優れた新規治療薬開発の要望が強い。最近、ATLにおいて抗ケモカイン受容体4 (CCR4) 抗体療法が保険承認されており、CCR4 はHAM における感染細胞のマーカーとしても有用であるので¹²⁾、HAM への応用など、今後の研究に注目したい。

3. HAM の随伴症状に対する治療

筋力維持や痙性緩和のための継続的なりハビリテーションや、痙性や疼痛に対する抗痙縮薬や中枢性鎮痛薬の投与など、HAM の諸症状に対する対症療法は、日常生活動作 (ADL) 維持のために非常に重要である。また、重度の排尿障害に対する自己導尿や、ぶどう膜炎や肺肺炎、褥瘡などの合併症検索など、他科と連携をとりながら、きめ細かい治療を行うことが望まれる。

山野 嘉久

文献

- 1) Osame M, et al: HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1 (8488): 1031-1032, 1986.
- 2) Kaplan JE, et al: The risk of development of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis among persons infected with HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr* 3 (11): 1096-1101, 1990.
- 3) World Health Organization (WHO): Human T lymphotropic virus type 1, HTLV-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) Nagai M, et al: Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: High proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 4 (6): 586-593, 1998.
- 6) Jacobson S: Immunopathogenesis of human T cell lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *J Infect Dis* 186: S187-192, 2002.
- 7) Izumo, S, et al: HTLV-I-associated myelopathy. *Neuropathology* 20: S65-S68, 2000.
- 8) Matsuoka E, et al: Perivascular T cells are infected with HTLV-I in the spinal cord lesions with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: Double staining of immunohistochemistry and polymerase chain reaction in situ hybridization. *Acta Neuropathol* 96 (4): 340-346, 1998.
- 9) Sato T, et al: CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis* 7 (10): e2479, 2013.
- 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

特集

ATL/HTLV-1研究の最近の進展

HTLV-1関連脊髄症(HAM)に対する分子標的治療薬開発の現状と将来*

新谷 奈津美**
山野 嘉久**

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

はじめに

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

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

御する治療薬の開発を目指して進められてきた。

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

HAMの特徴

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

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

** Natsumi ARAYA, Ph.D. & Yoshihisa YAMANO, M.D., Ph.D.: 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター病因・病態解析部門(〒216-8512 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1); Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, Kanagawa 216-8512, JAPAN

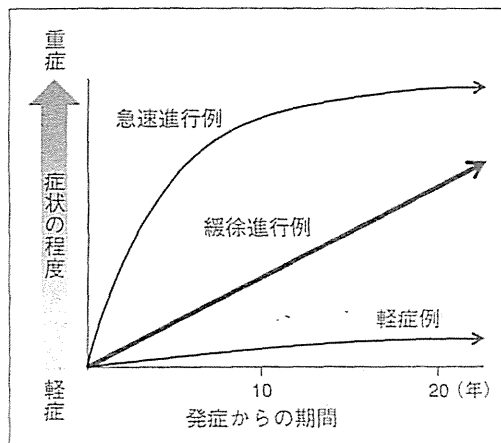


図1 HAMの臨床経過の特徴

でのサイトカインや細胞傷害性T細胞の作用により周辺の神経組織が破壊されることで変性が生じると考えられている²⁾。その結果、HAMの初期症状として歩行の違和感、足のもつれ、走ると転びやすい、足のしびれ、頻尿などがあらわれ、その後多くは進行し、歩行困難、極度の頻尿、尿閉、高度の便秘、時に両下肢の疼痛などが出現し、徐々に日常生活が困難になっていく。さらに、重症例では、下肢の完全麻痺や体幹の筋力低下による座位保持困難により、寝たきりになる場合もある^{3,4)}。

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

HAMのバイオマーカー

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

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

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

HAMにおける感染細胞の特徴

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