

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

HAMにおける炎症の慢性化機構

HAM脊髄病巣の病理所見では、小血管周囲の炎症細胞の浸潤やIFN- γ などの炎症性サイトカインの発現を認め、持続的な炎症が起こっていることが示されてきた¹³⁾。さらに、HTLV-1感染細胞についてin situ PCR法を用いて解析されており、HTLV-1の感染は浸潤したT細胞にのみ確認され、周辺の神経細胞やグリア細胞には確認されていない¹⁴⁾。以上から、HAMの脊髄病巣ではHTLV-1感染T細胞に起因する慢性炎症が存在すると考えられているが、その炎症の形成および慢性化機構については不明であった。

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

や脊髄病変には、CXCR3を発現する細胞(主にCD4⁺T細胞とCD8⁺T細胞)が多数を占めており、CXCL10によりCXCR3陽性細胞が優先的に脊髄に遊走していることが示された。さらに、CXCL10により遊走するCXCR3⁺CD4⁺T細胞は、その一部にHTLV-1感染を認め、HTLV-1感染細胞の脊髄への遊走にもCXCL10が重要な役割を果たしていることが示唆された。また、患者脊髄病変部におけるCXCL10の主な産生細胞はアストロサイトであることが判明し、アストロサイトは患者由来CD4⁺T細胞からのIFN- γ 産生によりCXCL10を過剰産生することが示された。以上より、HAMの脊髄病変では浸潤した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)の形成が炎症の慢性化機構の主軸であり、HAMの脊髄病巣の形成・維持に重要な役割を果たしていると考えられる(図2)¹⁵⁾。

HAMに対する抗CCR4抗体療法の開発

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

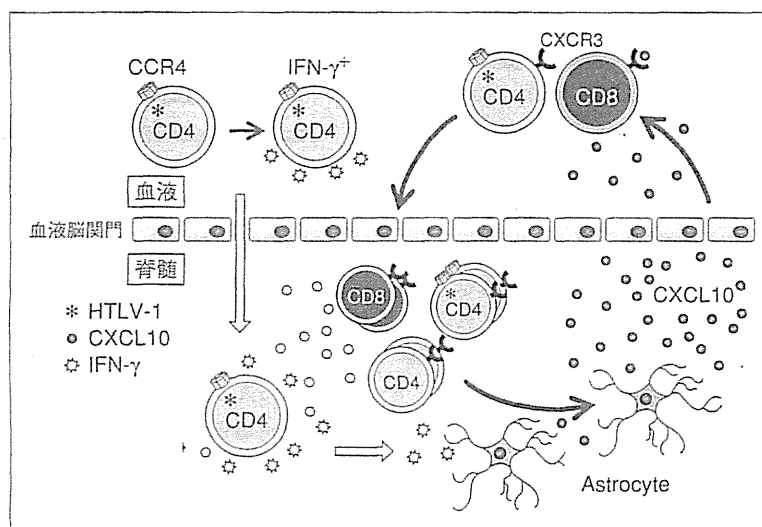


図2 HAM感染細胞を起因とした炎症のポジティブフィードバックループ

抗体療法などの開発が必要と考えられる。

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

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

おわりに

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

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

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

文 献

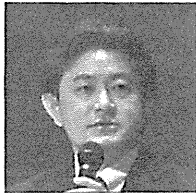
- Osame M, Usuku K, Izumo S, et al. HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1986 ; 1 : 1031.
- Yamano Y, Sato T, Ando H, et al. [The current and future approaches to the treatment of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP)]. *Nihon Rinsho* 2012 ; 70 : 705. Japanese.
- Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al. HTLV-I-associated myelopathy : analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1995 ; 1 : 50.
- Martin F, Fedina A, Youshya S, et al. A 15-year prospective longitudinal study of disease progression in patients with HTLV-1 associated myelopathy in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010 ; 81 : 1336.
- Buyse M, Sargent DJ, Grothey A, et al. Biomarkers and surrogate end points—the challenge of statistical validation. *Nat Rev Clin Oncol* 2010 ; 7 : 309.
- 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.
- 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.
- Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, et al. CSF CXCL10, CXCL9, and Neopterin as Candidate Prognostic Biomarkers for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2013 ; 7 : e2479.
- Zhou X, Bailey-Bucktrout SL, Jeker LT, et al. Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells in vivo. *Nat Immunol* 2009 ; 10 : 1000.
- Yamano Y, Araya N, Sato T, et al. Abnormally high levels of virus-infected IFN-gamma⁺ CCR4⁺ CD4⁺ CD25⁺ T cells in a retrovirus-associated neuro-inflammatory disorder. *PLoS One* 2009 ; 4 : e6517.
- 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.
- Yamamoto-Taguchi N, Satou Y, Miyazato P, et al. HTLV-1 bZIP Factor Induces Inflammation through Labile Foxp3 Expression. *PLoS Pathog* 2013 ; 9 : e1003630.
- Izumo S, Umehara F, Osame M. HTLV-I-associated myelopathy. *Neuropathology* 2000 ; 20 : S65.
- Matsuoka E, Takenouchi N, Hashimoto K, et al. Perivascular T cells are infected with HTLV-I in the spinal cord lesions with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis : double staining of immunohistochemistry and polymerase chain reaction in situ hybridization. *Acta Neuropathol* 1998 ; 96 : 340.
- Ando H, Sato T, Tomaru U, et al. Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain* 2013 ; 136 : 2876.
- 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.
- Macchi B, Balestrieri E, Ascolani A, et al. Suscepti-

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

* * *

希少な慢性進行性の神経難病HAMにおける治療有効性評価モデルの探索

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



山野 嘉久
Yoshihisa Yamano

聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター病因・病態解析部門
Department of Rare Diseases Research, Institute of Medical Science, St. Marianna University School of Medicine

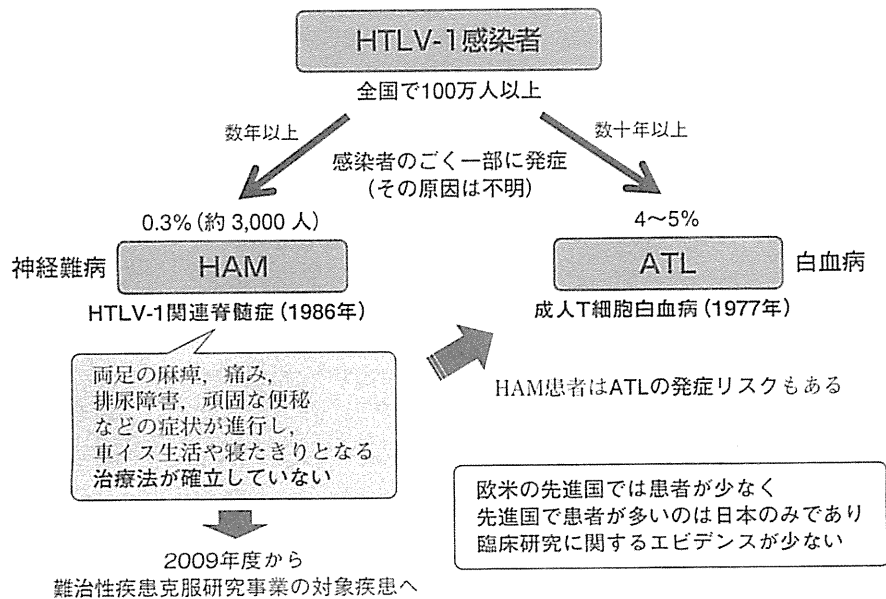
1. HAMとは

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

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

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

Fig. 1 HTLV-1関連脊髄症 (HAM) とは



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

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

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

2. HAMのバイオマーカー

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

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

Fig. 2 HAMの経過の特徴を踏まえた治療の考え方 (案)

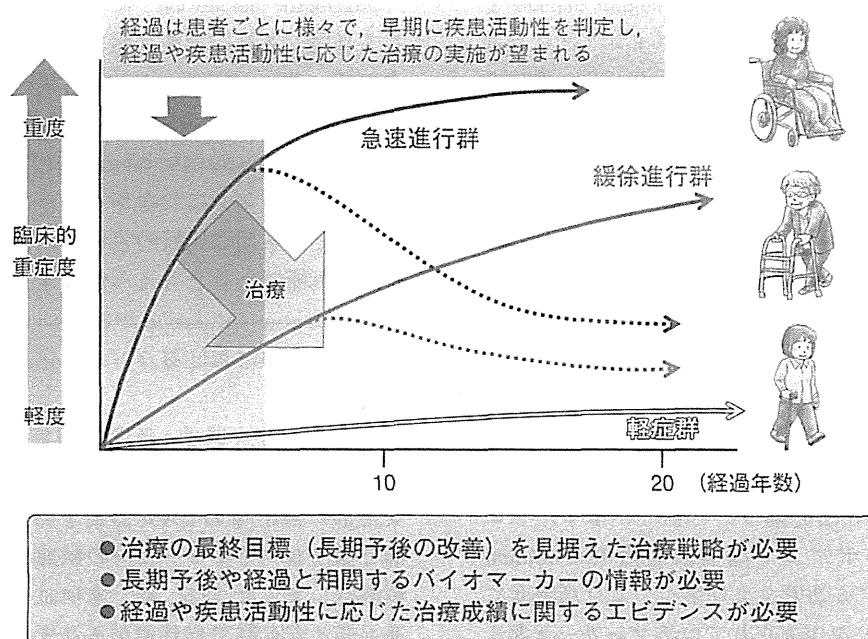


Fig. 3 HAMにおける治療効果判定方法に関する課題

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

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。したがって、true endpointと統計学的に相関し、かつ定量性の高いsurrogate markerを決定し、その改善を代替エンドポイントとした試験の実施が求められます。しかしながら、現時点では治療効果を判定するための標準的な臨床的評価指標すら確立しておらず、標準的なバイオマーカーも確立していないのが現状であり、バイオマーカーや臨床的評価指標に関する研究をしっかりと進めていかなければならないのです。

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

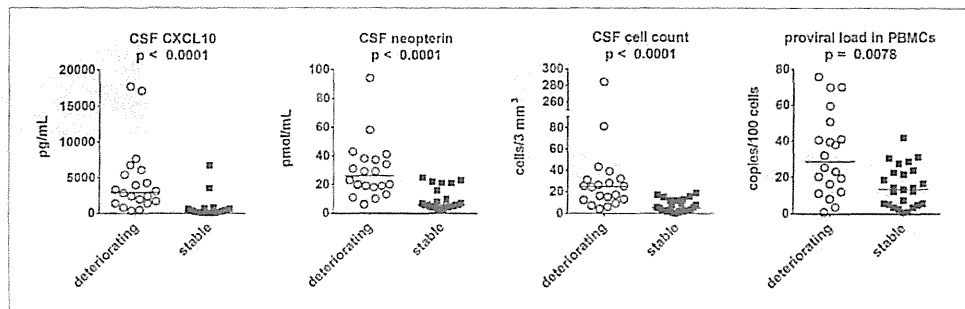
られています。

サロゲートエンドポイントはtrue endpointが予測可能でないといけません。Surrogate markerに対する治療効果がtrue endpointに対する効果と相関していることを示さないといけません。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。

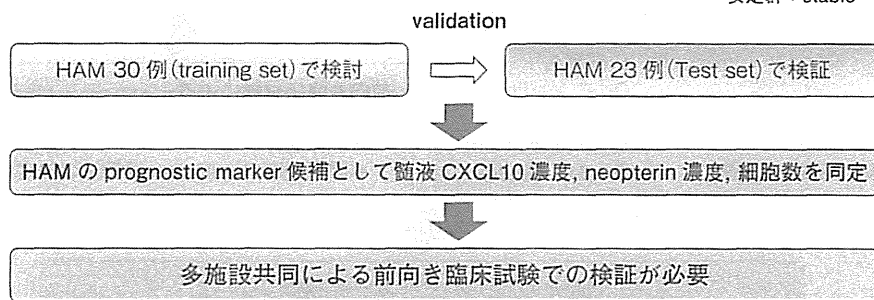
Surrogate markerは、まずprognostic markerとして有用であることを証明することが求められますので、我々は最近、HAMについて、candidate prognostic biomarkerをみつける取り組みを進めています。Prognostic biomarkerは将来サロゲートエンドポイントにつながるマーカーと思われませんが、その候補は比較的容易に、後ろ向き研究でも同定可能であると考えられます。しかしその後multicenter validationかcross-validationが必要で、臨床試験におけるランダム化前向き試験が必要です。

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.

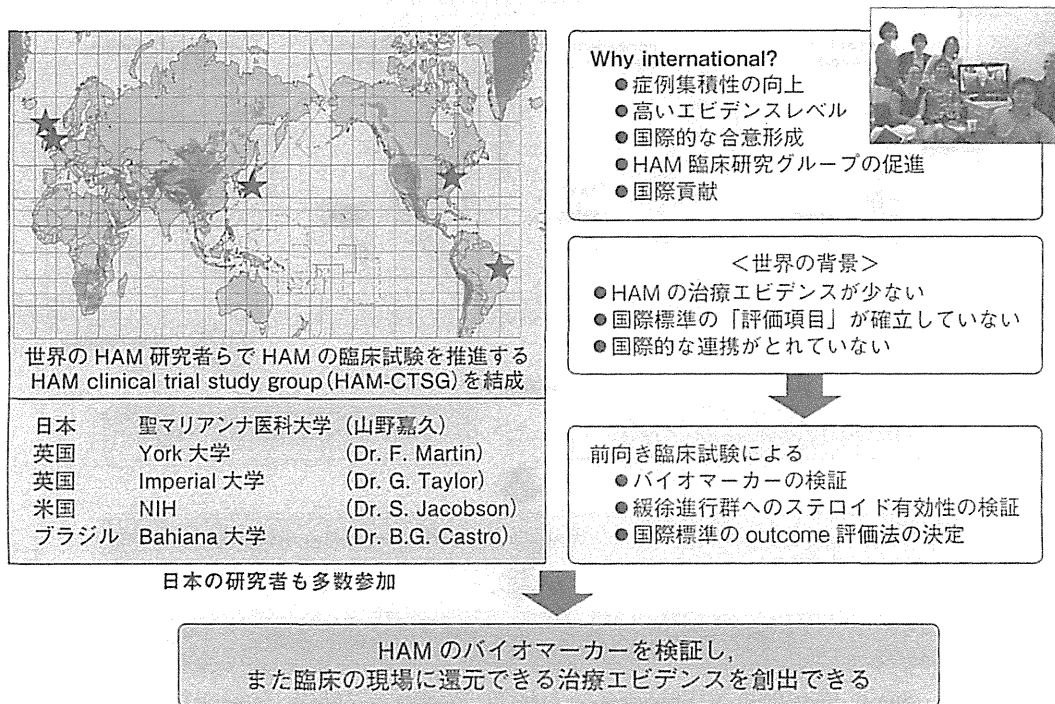
高い有意差があったのは、髄液中のCXCL10 (C-X-C motif chemokine 10) という chemokine濃度と neopterin濃度、そして細胞数でした。ただし、細胞数は感度が低いことが判明しています (data not shown)。この髄液CXCL10濃度と neopterin濃度がよい prognostic markerであることを、無治療30例の training setで証明し、さらに、引き続き来院した異なる23例の無治療HAM患者で検証して、全く同じ結果が出ていますので、かなり信頼性の高い結果であることが示されました。

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

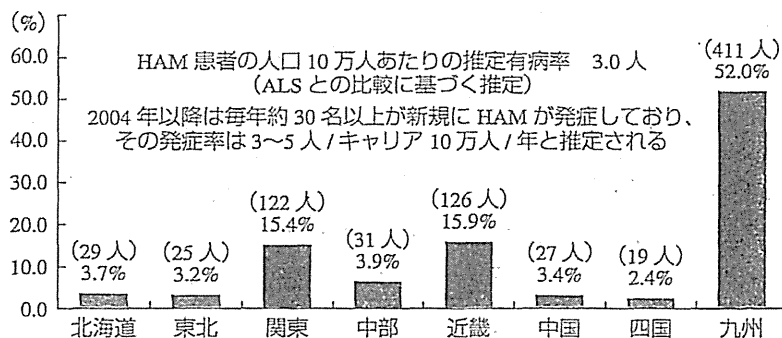


図1 第3次 HAM 全国調査で登録された HAM 患者790名の地域分布 (出雲周二, 他: 神経内科 2011;75:369-373. より)

💡 コツ①

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 病態生理

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-I 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-I 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-I 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-I 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-I 抗体価、HTLV-I 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 OMDSS 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。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-I 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 ネット (<http://hamtsp-net.com/>)) がスタートした。また、ATL 研究者も含めた「HTLV-I 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

*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

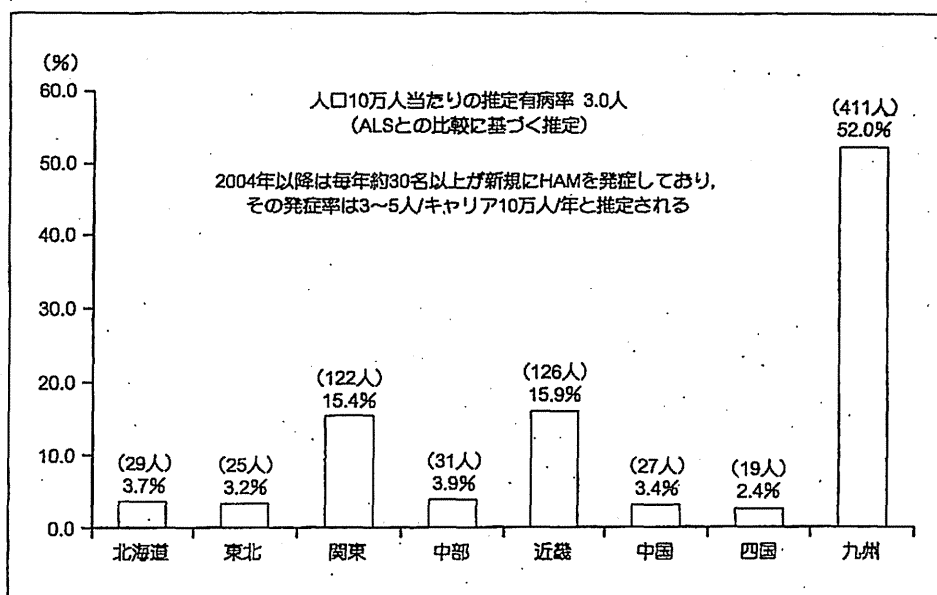


図1 第三次 HAM 全国調査で登録された HAM 患者 790 名の地域分布

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⁾⁵⁾。

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 装着歩行練習に適應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)

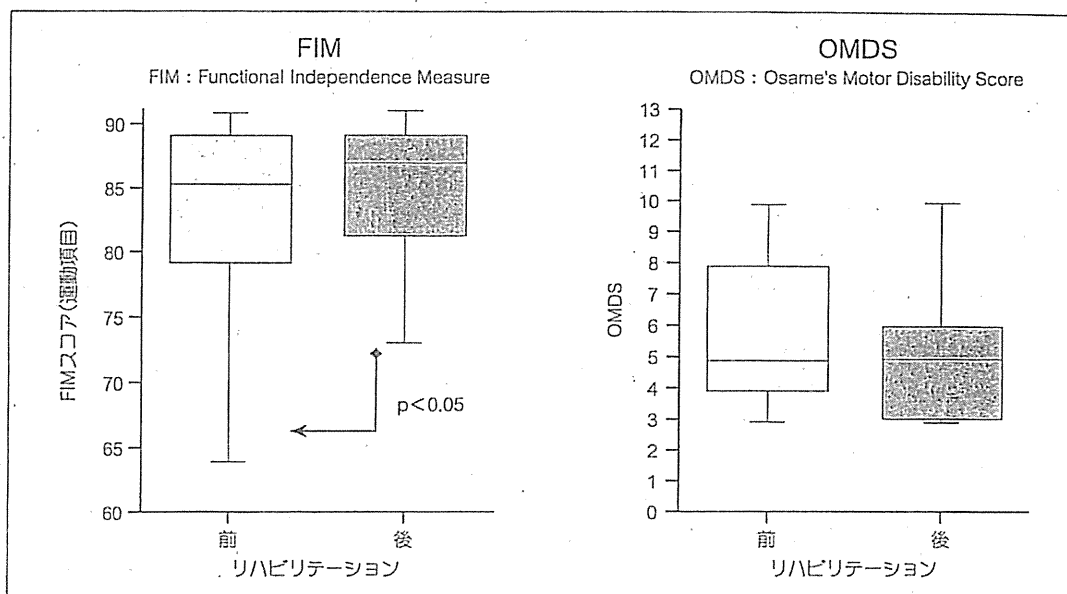


図2 HAMに対するリハビリ効果

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・有効性の医師主導試験が進行中である。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⁹, 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¹⁰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)

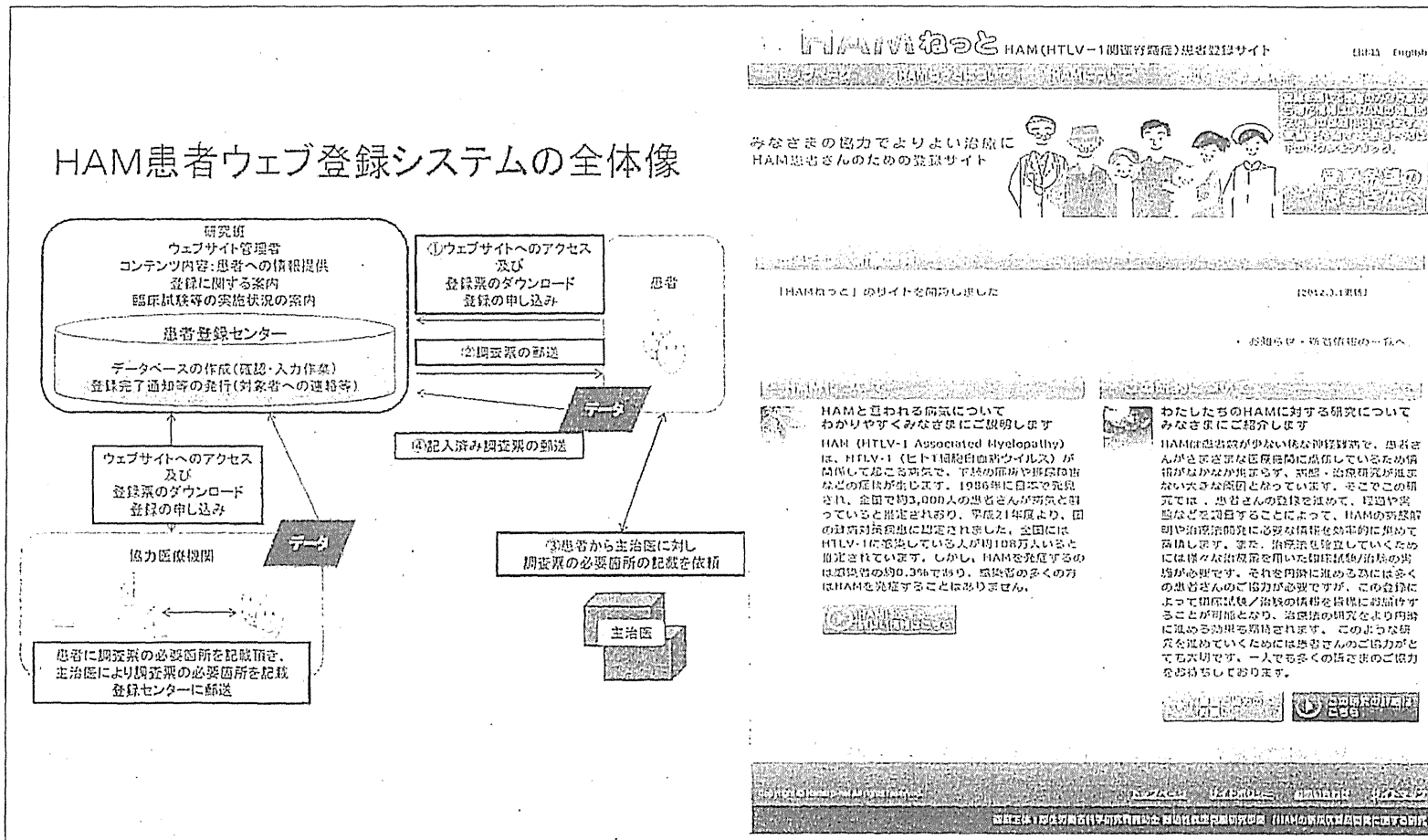


図3 HAM患者登録システム(左)とHAMねっと(右)

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)

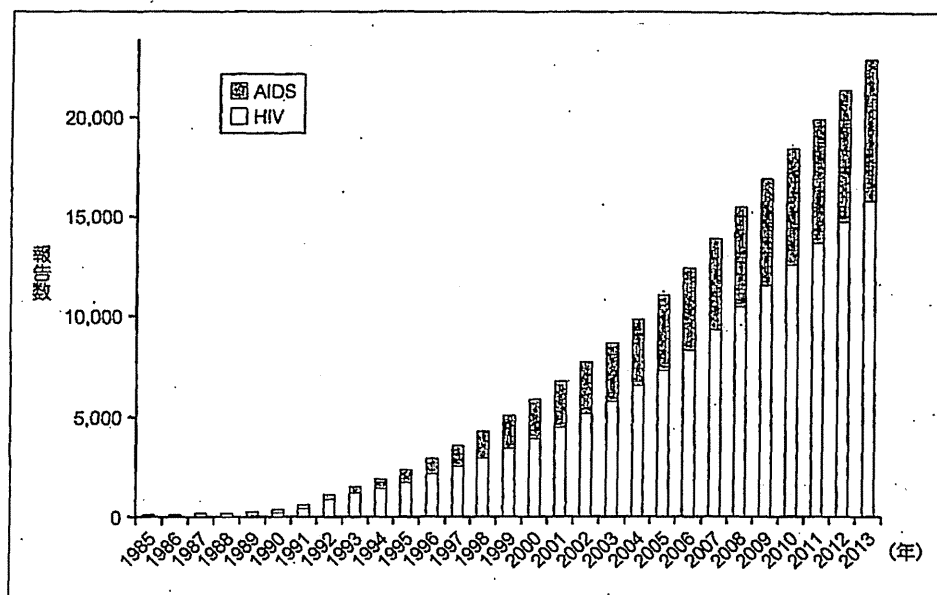


図4 HIV感染者およびAIDS患者の累計報告数

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)¹¹⁾。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)

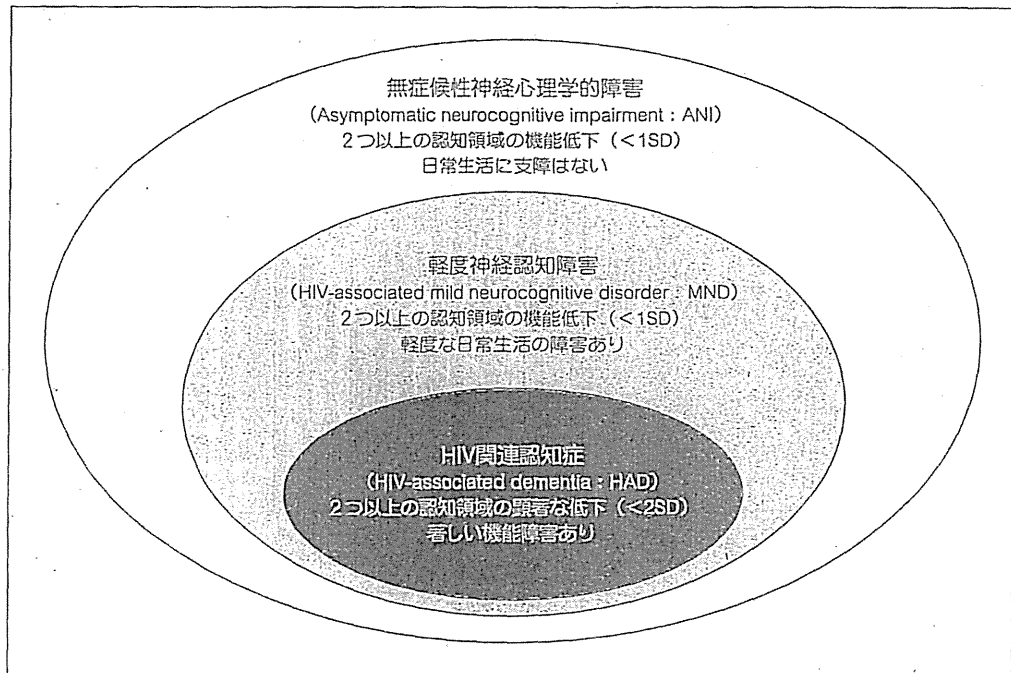


図5 HIV 関連神経認知障害 (HIV-associated neurocognitive disorders : HAND) の概念図
 Combined antiretroviral therapy (cART) により HIV 感染者の免疫機能は改善し, HAD は減少したが, ANI, MND が大きな問題として残っている。

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