

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の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, ③ HIV 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, ④ HIV 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)¹⁹⁾。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、β 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/μL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روفア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 [免疫グロブリン大重点滴静注療法], 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 (免疫グロブリン大重点滴静注療法)

＜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心肥大の原因となる。

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、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90mmHgまたは拡張期血圧が10mmHg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140mmHgまたは拡張期血圧が90mmHg以上の場合である。立位高血圧は食後2時間以内に臥位での収縮期血圧が20mmHg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、排便で睡眠が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。

便秘は、排便が週3回未満または排便困難がある場合とする。

1.1.2.2

① 直立性・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き上げ、立ちくらんだときは蹲座姿勢で頭を下げ、脱水、暑熱環境、激しい運動(運動後低血圧)は多量の炭水化物摂取などの悪化因子を避け、水分・塩分を十分摂取する。就寝中の水分喪失に対して起床時に400mL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。下肢筋の筋力訓練も大切である。昇圧薬を用いる場合は、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い。

② 処方例 下記の1)、2)のいずれかを用いる。
 ① 効果が低い午前中の改善を期待して起床時に服用する。
 ② 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(2mg) 1回1-2錠 1日1-2回
 ② ミミック錠(10mg) 1回1錠 1日1-2回
 ③ 直立性低血圧があれば3)を食直前投与する。効果

不十分なら4)を0.05mg/日から開始するが、0.2mg/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) グルココバイ錠(50mg) 1回2錠 1日3回(昼前)
- ④) フロリネド錠(0.1mg) 1回半錠 1日1-2回(昼前)

③ 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。

④ 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(50mg) 1回1錠 1日1回
- ②) ベシケア錠(5mg) 1回1錠 1日1回
- ③) ステープラ錠(0.1mg) 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100mL以上で自己導尿を指導する。

④ 処方例

- ①) アルナーールD錠(0.2mg) 1回1錠 1日1回

④ 便秘の治療

下剤の速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。

④ 処方例

- ①) マグラックス錠(500mg) 1回1-2錠 1日1回 就寝前
- ②) 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。
- ③) ツムラ大建中湯エキス顆粒(2.5g/包) 1回2包 1日3回
- ④) プルゼニド錠(12mg) 1回1-2錠 頓用

痙性対麻痺 (HAM を含む)

spastic paraplegia (including HTLV-1 associated myelopathy)

中村龍文 長崎国際大学教授・社会福祉学科

痙性対麻痺

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

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候名であり、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（亜急性性脊髄連合変性症、副腎脊髄ニューロパチーなど）、⑦血管性（脊髄動脈静脈奇形など）などで、その原因は多岐にわたる。

③ 診断

- ・両下肢のつっぱり感、階段を下りる際のガクガク感、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、歩行ははさみ脚歩行となる。

④ 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緩和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⑤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。

④ 薬物治療

⑥ 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 回
- 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) ダ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

⑤ 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(ボツロン)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)の筋肉内投与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 脊髄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 内反尖足位などの股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観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)

① 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、その病態の基本型は緩徐進行性の痙性対麻痺と歩行障害である。
- ・診断は血清・髄液中抗HTLV-1抗体陽性(1)の病態にあり、脊髄圧迫性病変あるいは多発性硬直症などの他の疾患が除外されるときに確定診断される。

② 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、程度に応じて上記免疫抑制療法に対する治療とリハビリテーションを対症療法として行う。

④ 副腎皮質ステロイドホルモン療法

⑥ 処方例

- 1) プレドニシ錠 (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か月休まり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(復発)ただし、薬剤の漸減によって、一般的に症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。

①②③④⑤ 処方例中の内角囲み数字は高橋浩二(2015) 別冊付録 医薬品手帳の頁数を示す (丸囲み数字)

場合が多い。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。

特に亜急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。

① 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%ブドウ糖重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(復診)

② 用法として、軽口プレドニン療法を適宜追加す

⑩ 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、保険適用のあるのはスミフェロンのみである。

⑪ 処方例

① 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。投与中止後再度症状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柴胡湯投与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。

⑫ 間歇的ビタミンC大量療法

⑬ 処方例

① ビタミンC顆粒(25%) 1回10～160 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(復診)

② 重症中球減少症の出現防止のため、休薬期間を設定する。

⑭ 専門医へのコンサルト

① 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。

② 薬物療法に抵抗し、著しくADL・QOLが阻害される場合は、バ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。

⑮ 患者説明のポイント

- ・ 絞扼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。

⑯ 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 名古屋大学教授・神経内科学

① 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。医療機関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。

② 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、脱落する。
- ・ 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。

③ 診断

- ・ 上位および下位運動ニューロンの進行性変性を示

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う、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。

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

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。

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¹⁾。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 群でいず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言える。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。カリブ海で発見さ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 hypoesthesia 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 おどう膜炎) 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 の患者は大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

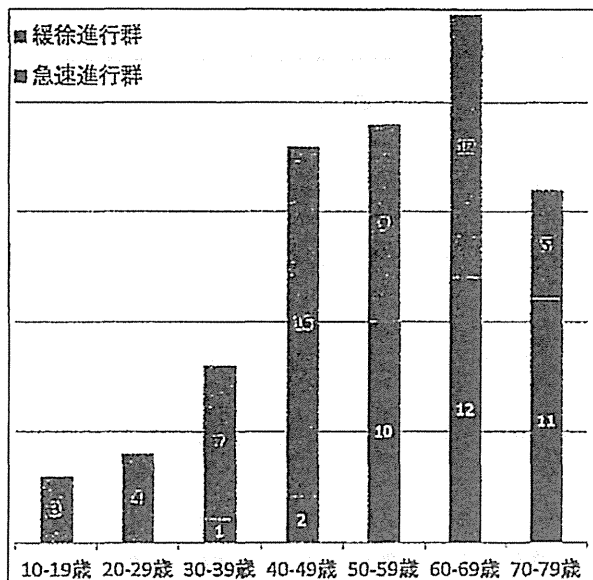


図1 HAM124 症例の発症年齢分布
当科に最近10年間に入院した連続孤発例HAM患者124症例の発症分布。2年間にOMDS3段階進行した患者を急速進行例としたとき、急速進行例の割合は年齢とともに上昇。

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 患者やキャリアは微少な肺胞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

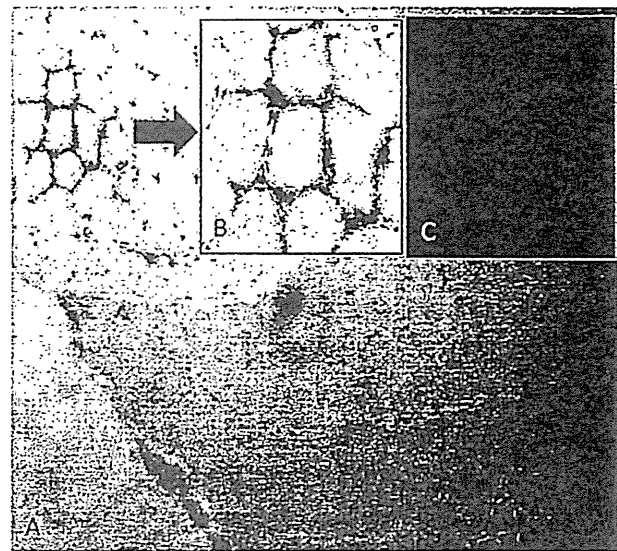


図 2 HTLV-1 陽性封入体筋炎の筋病理
A : CD8 陽性リンパ球が斑に浸潤, B : A の一部拡大像, C : 中心の筋線維周囲にのみ浸潤が見られる

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 の破壊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-1Tax 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-1Tax 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) の治療が始まるところで、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

I 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のないと思われる。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 *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 *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 感染患者で見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 *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

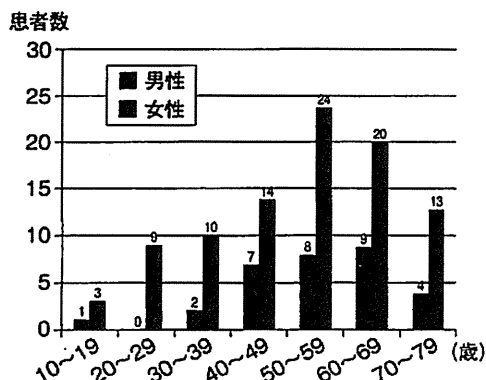


図 1 HAMの発症年齢

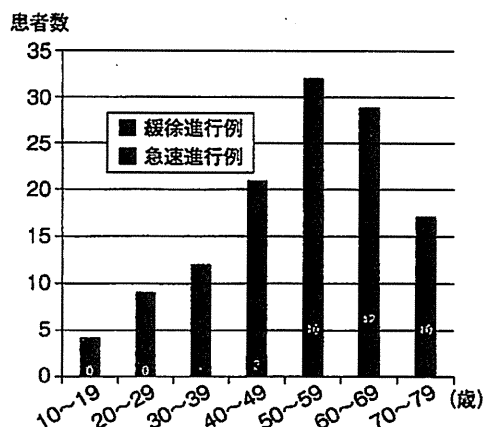


図 2 HAMの発症年齢と急速進行例の関係

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⁴⁾。

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vs14.4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。足関節ではクロー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 (つまずき・膝のこわばり)
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なり、魚鱗瘻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 強調画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いきれない。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もあり、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の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・回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[®])、エベリゾン塩酸塩 (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[®]) 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。