

Hasegawa Y, Utsunomiya A, Kimura K, Yamano Y.

Anti-CCR4 antibody mogamulizumab targets human T-lymphotropic virus type I-infected CD8+ as well as CD4+ T cells to treat associated myelopathy. *J Infect Dis*, 211(2):238-48, 2015.

Ishihara M, Araya N, Sato T, Saichi N, Fujii R, Yamano Y, Sugano S, Ueda K. A plasma diagnostic model of human T-cell leukemia virus-1 associated myelopathy. *Ann Clin Transl Neurol*, 2(3):231-240, 2015

Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Naruse I, Yamagishi M, Nakashima M, Momose H, Araki K, Mizukami T, Mizusawa S, Okada Y, Ochiai M, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Nosaka K, Uchimaruru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Satake M, Okayama A, Mochizuki M, Izumo S, Saito S, Itabashi K, Kamihira S, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Standardization of Quantitative PCR for Human T-cell Leukemia Virus Type 1 in Japan: A Collaborative Study. *J Clin Microbiol*. 2015. [Epub ahead of print]

Martin F, Inoue E, Cortese ICM, de Almeida Kruschewsky R, Adonis A, Grassi MFR, Galvão-Castro B, Jacobson S, Yamano Y, Taylor GP, Bland M. Timed walk as primary outcome measure of treatment response in clinical trials for HTLV-1-associated myelopathy: a feasibility study. *Pilot and Feasibility Studies 2015*, 1:35, 2015

Yasuma K, Matsuzaki T, Yamano Y, Takashima H, Matsuoka M, Saito M. HTLV-1 subgroups associated with the risk of HAM/TSP are related to viral

and host gene expression in peripheral blood mononuclear cells, independent of the transactivation functions of the viral factors.

J Neurovirol. 2015. [Epub ahead of print]

Bangham C, Araujo A, Yamano Y & Taylor G. HTLV-I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 2015.

Yamano Y.

How does human T-lymphotropic virus type 1 cause central nervous system disease? The importance of cross-talk between infected T cells and astrocytes.

Clin Exp Neuroimmunol, 6(4):395-401, 2015.

山野嘉久.

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) - 分子病態解明による治療薬開発の新展開. *医学のあゆみ*, 255(5):485-490, 2015.

山野嘉久.

HAM に対するヒト化 CCR4 抗体の医師主導治験. *臨床評価*, 43(2):418-421, 2016.

石塚賢治, 山野嘉久, 宇都宮與, 内丸薫. HTLV-1 キャリア外来の実態調査. *臨床血液*, 56(6):666-672, 2015.

山内 淳司, 佐藤 知雄, 八木下 尚子, 新谷 奈津美, 力石 辰也, 山野 嘉久, 柴垣有吾. HTLV-1 陽性ドナーからの生体腎移植によりレシピエントに発症する HAM の特徴. *日本透析医学会雑誌*, 48(1):483, 2015.

山野嘉久, 新谷奈津美, 八木下尚子, 佐藤知雄. 免疫性神経疾患 - 基礎・臨床研究の最新知見 - .

日本臨牀, 73 (7) : 546-553, 2015.

山野嘉久.

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) .

難病事典, 2-5, 2015.

山野嘉久.

瘧性対麻痺 (HAM を含む) .

今日の治療指針 2016、山口 徹、北原
光夫 監修. P964-965、医学書院、東京、
2016.

2. 学会発表

Yamano Y. HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4+CCR4+ T cells that produces an inflammatory positive feedback loop via astrocytes in HAM/TSP. 40Years of Neuroimmunology, 19-20 April 2015, Bethesda, Maryland, USA.

Yamano Y, Yamauchi J, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Yagishita N, Kunitomo Y, Takahashi K, Tanaka Y, Akiyama H, Hasegawa Y, Utsunomiya A. Humanized anti-CCR4 antibody KW0761 targets HTLV-1-infected CD4+CCR4+ and CD8+CCR4+ T-cells to treat HAM/TSP. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).[Carayou Hotel]

Araya N, Sato T, Tomaru U, Coler-Reilly A, Yagishita N, Yamauchi J, Hasegawa A, Kannagi M, Akiyama H, Hasegawa Y, Takahashi K, Kunitomo Y, Tanaka Y, Utsunomiya A, Jacobson S, Yamano Y. HTLV-1 Tax induces Th1 master regulator Tbet and thus IFN- γ in CD4+CCR4+ T-cells of virus-associated myelopathy patients. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).[Carayou Hotel]

Coler-Reilly A, Yagishita N, Sato T, Araya N, Ishikawa M, Koike M, Saito Y,

Suzuki H, Yamano Y, Takata A. HAM-net national patient registration system reveals details of how Japanese patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis progress over time. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).[Carayou Hotel]

Kimura M, Yamauchi J, Taisho H, Sato T, Yagishita N, Araya N, Sato K, Kikuchi T, Hasegawa Y, Chikaraishi T, Shibagaki Y, Yamano Y. Characteristics of HAM/TSP after kidney transplantation from HTLV-1 positive living donors. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).[Carayou Hotel]

Sato K, Kikuchi T, Kimura M, Komita M, Shimada K, Seki K, Tachibana M, Yagishita N, Coler-Reilly A, Sato T, Araya N, Ishikawa M, Koike M, Saito Y, Suzuki H, Takata A, Yamano Y. Patient Satisfaction Survey for HAM-net Registrants. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).[Carayou Hotel]

Kikuchi T, Sawabe A, Negishi Y, Noda A, Hirai Y, Inoue E, Kimura M, Sato K, Araya N, Yagishita N, Sato T, Yamano Y. Evaluation of clinical outcome measures for HAM/TSP. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV and Related Viruses, 18-21 June 2015, Trois-Ilets, Martinique, French West Indies(FWI).[Carayou Hotel]

Yamano Y. How does HTLV-1 cause CNS disease? - The importance of cross-talk between infected T-cells and astrocytes. The Inaugural Asia-Pacific School of Neuroimmunology Meeting [APSNI] (第

一回アジア太平洋神経免疫学国際シンポジウム), 30 August 2015, Tokyo, Japan .
[Sanjo Conference Hall at The University of Tokyo]

山野嘉久, 山内淳司, 大勝秀樹, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 長谷川泰弘, 力石辰也, 柴垣有吾. HTLV-1陽性ドナーからの生体腎移植によるHAMの発症率と特徴.

[High incidence of HAM after Kidney transplantation from HTLV-1 positive donors.], 第56回日本神経学会学術大会, 2015年5月20日~23日, 新潟(新潟市中央区)[朱鷺メッセ(新潟コンベンションセンター)]

佐藤健太郎, 菊池崇之, 木村未祐奈, 込田みどり, 島田奏, 関来未, 橘茉莉花, 八木下尚子, 佐藤知雄, 新谷奈津美, 石川美穂, 小池美佳子, 齋藤祐美, 鈴木弘子, 高田礼子, 山野嘉久. 患者レジストリへの介入方法と患者満足度の変化. 第56回日本神経学会学術大会, 2015年5月20日~23日, 新潟(新潟市中央区)[朱鷺メッセ(新潟コンベンションセンター)]

木村未祐奈, 佐藤健太郎, 菊池崇之, 八木下尚子, 新谷奈津美, 石川美穂, 小池美佳子, 齋藤祐美, 佐藤知雄, 鈴木弘子, 木村美也子, 高田礼子, 山野嘉久. HAM患者レジストリ「HAMねっと」を活用した経年の前向き調査. 第56回日本神経学会学術大会, 2015年5月20日~23日, 新潟(新潟市中央区)[朱鷺メッセ(新潟コンベンションセンター)]

沢辺愛加, 根岸由衣, 野田和里, 平井祐士, 井上永介, 新谷奈津美, 八木下尚子, 佐藤知雄, 山野嘉久. 希少難病HAMの臨床的有効性評価指標の検討. 第56回日本神経学会学術大会, 2015年5月20日~23日, 新潟(新潟市中央区)[朱鷺メッセ(新潟コンベンションセンター)]

山内淳司, 柴垣有吾, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 山野嘉久, 力石辰也. HTLV-1陽性ドナーからの生体腎移植によりレシピエントに発症するHAMの特徴. 第60回日本透析医学会学術集会・総会,

2015年6月26日~28日, 横浜[パシフィコ横浜]

倉光球, 大隈和, 矢持忠徳, 山野嘉久, 長谷川寛雄, 上平憲, 岡山昭彦, 久保田龍二, 出雲周二, 成瀬功, 相良康子, 佐竹正博, 渡邊俊樹, 山口一成, 浜口功. HTLV-1核酸検査の標準化および検出感度の検討: 多施設共同研究. 第2回日本HTLV-1学会学術集会, 2015年8月22日~23日, 東京都(港区)[東京大学医科学研究所].

石原誠人, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 藤井理沙, 最知直美, 宇都宮與, 山野嘉久, 植田幸嗣. 末梢血CD4陽性T細胞を用いた膜プロテオーム解析によるHTLV-1関連疾患に対する新規治療標的の探索. 第2回日本HTLV-1学会学術集会, 2015年8月22日~23日, 東京都(港区)[東京大学医科学研究所].

山内淳司, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 大勝秀樹, 長谷川泰弘, 力石辰也, 柴垣有吾, 湯沢賢治, 山野嘉久. HTLV-1陽性ドナーから陰性レシピエントへの生体腎移植によるHAMの特徴. 第2回日本HTLV-1学会学術集会, 2015年8月22日~23日, 東京都(港区)[東京大学医科学研究所].

佐藤知雄, 安藤仁, 高橋克典, 國友康夫, Ariella Coler-Reilly, 新谷奈津美, 八木下尚子, 山野嘉久. HTLV-1関連脊髄症(HAM)における髄液細胞のケモカイン受容体解析. 第2回日本HTLV-1学会学術集会, 2015年8月22日~23日, 東京都(港区)[東京大学医科学研究所].

鈴木弘子, 石川美穂, 小池美佳子, 齋藤祐美, 八木下尚子, 山野嘉久. HAM患者の思いを知る~SEIQoL-DW(個人の生活の質評価法)を用いた関わりを通して~. 第2回日本HTLV-1学会学術集会, 2015年8月22日~23日, 東京都(港区)[東京大学医科学研究所]. [ポスター]

八木下尚子, 鈴木弘子, 石川美穂, 小池美佳子, 齋藤祐美, 新谷奈津美, 佐藤知雄, 高田礼子, 山野嘉久. HAM患者レジストリ

「HAM ねっと」の経年的患者満足度調査. 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会, 2015 年 8 月 22 日～23 日, 東京都 (港区) [東京大学医科学研究所] . [ポスター]

冨田まや子, 佐々木光穂, 平田誠, 樋野村 亜希子, 坂手龍一, 西下直希, 山野嘉久, 吉良潤一, 小原有弘, 松山晃文. 難病バンクにおける HLA タイピング導入による難病研究推進. 第 24 回日本組織適合性学会, 2015 年 9 月 10 日～12 日, 茨城 (水戸市) [ホテル レイクビュー水戸]

山野嘉久. 希少難病 HAM 患者レジストリー「HAM ねっと」の臨床研究・治験への応用 ～運営事務局の立場から～. 第 15 回 CRC と臨床試験のあり方を考える会議 2015 in KOBE. 2015 年 9 月 12 日, 兵庫 (神戸市中央区) [神戸国際会議場]

山野嘉久. HAM の治療展望. 第 27 回日本神経免疫学会学術集会, 2015 年 9 月 15～16 日, 岐阜 (岐阜市) [長良川国際会議場]

山野嘉久. 臓器移植後に伴う HTLV-1 関連疾患発症の実態について. 第 9 回 HTLV-1 対策推進協議会, 2015 年 9 月 30 日, 東京 (東京都千代田区) [厚生労働省]

山野嘉久. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) に対する抗 CCR4 抗体療法の開発. 第 43 回日本臨床免疫学会総会, 2015 年 10 月 22 日～24 日, 兵庫 (神戸市中央区) [神戸国際会議場]

山野嘉久. HAM に対する日本発の革新的治療となる抗 CCR4 抗体の実用化研究. 革新的医療技術創出拠点プロジェクト統合戦略会議, 2015 年 11 月 10 日, 東京 (東京都千代田区) [日本医療研究開発機構]

山野嘉久, 山内淳司, 佐藤知雄, 八木下尚子, 新谷奈津美, 大勝秀樹 3, 長谷川泰弘, 湯沢賢治. HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの生体腎移植による HAM の特徴. 厚生労働省難治性疾患 (神経免疫疾患) 政策および実用化研究班平成 27 年度合同班会議, 2016 年 1 月 21 日, 東京 (東京都千代田区) [都市センターホテル]

佐藤知雄, 新谷奈津美, 八木下尚子, 山野嘉久. HAM の進行度の特徴と関連バイオマーカーの検討. 厚生労働省難治性疾患 (神経免疫疾患) 政策および実用化研究班平成 27 年度合同班会議, 2016 年 1 月 21 日, 東京 (東京都千代田区) [都市センターホテル]

玉木慶子, 津川潤, 佐藤知雄, 山野嘉久, 坪井義夫. HAM における治療効果を予想するバイオマーカーの検討. 厚生労働省難治性疾患 (神経免疫疾患) 政策および実用化研究班平成 27 年度合同班会議, 2016 年 1 月 21 日, 東京 (東京都千代田区) [都市センターホテル]

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1. 急速進行性 HAM 患者の属性 (運動障害発現年齢から 2 年以内に OMDS 6 以上と定義した場合)

	急速進行群 (N=19,5.0%)	非急速進行群 (N=364)	P 値
性別 女性	11(57.9%)	273(75.0%)	N.S.
年齢 (平均±SD)	66.1±8.2	61.9±10.8	N.S.
運動障害発現年齢 (平均±SD)	57.7±9.5	44.5±14.6	<0.001
発症年齢 (平均±SD)	57.9±9.4	43.4±14.8	<0.001
診断年齢 (平均±SD)	58.8±9.5	51.4±13.1	0.015
発症から診断までの年数 (平均±SD)	0.9±1.8	8.0±8.4	<0.001
罹病期間 (平均±SD)	8.2±6.8	18.4±11.3	<0.001
初発症状			
歩行障害	17(89.5%)	296(81.5%)	N.S.
排尿障害	6(31.6%)	141(38.8%)	N.S.
下肢の感覚障害	3(15.8%)	50(13.8%)	N.S.
その他	10(52.6%)	105(28.8%)	0.027
輸血歴			
あり	5(26.3%)	68(18.8%)	N.S.
1986 以前	3(15.8%)	54(15.0%)	N.S.
現在の OMDS (平均±SD)	8.5±3.0	5.8±2.3	<0.001
HAQ-DI (平均±SD)	1.8±0.6	1.1±0.7	<0.001

表 2. 急速進行性 HAM 患者の属性 (運動障害発現年齢から 2 年以内に OMDS 5 以上と定義した場合)

	急速進行群 (N=74,19.3%)	非急速進行群 (N=309)	P 値
性別 女性	58(78.4%)	226(73.1%)	N.S.
年齢 (平均±SD)	65.5±9.4	61.3±10.8	<0.001
運動障害発現年齢 (平均±SD)	55.9±11.2	42.6±14.2	<0.001
発症年齢 (平均±SD)	55.4±11.7	41.4±14.3	<0.001
発症から診断までの年数 (平均±SD)	57.7±11.2	50.3±13.1	<0.001
発症からの診断までの年齢	2.3±3.7	8.9±8.6	<0.001
罹病期間 (平均±SD)	10.1±7.4	19.8±11.3	<0.001
初発症状			
歩行障害	64(86.5%)	249(80.8%)	N.S.
排尿障害	27(36.5%)	120(39.0%)	N.S.
下肢の感覚障害	11(14.9%)	42(13.6%)	N.S.
その他	24(32.4%)	91(29.4%)	N.S.
輸血歴			
あり	23(31.1%)	50(16.3%)	<0.001
1986 以前	18(24.3%)	39(12.7%)	0.012
現在の OMDS (平均±SD)	6.7±2.4	5.7±2.3	<0.001
HAQ-DI (平均±SD)	1.4±0.6	1.1±0.7	<0.001

表 3. 長期軽症 HAM 患者の機能予後

	該当群		対照群		P 値	
	X 年後の OMDS	度数	現在の OMDS	現在の OMDS		
発症から 10 年後 (n=256)	2 以下	21	4.9±1.9	235	6.6±2.2	<0.001
	3 以下	79	5.6±1.9	177	6.8±2.2	<0.001
	4 以下	138	5.8±1.9	118	7.2±2.3	<0.001

図 1. 髄液ネオプテリン濃度と発症様式の関連性

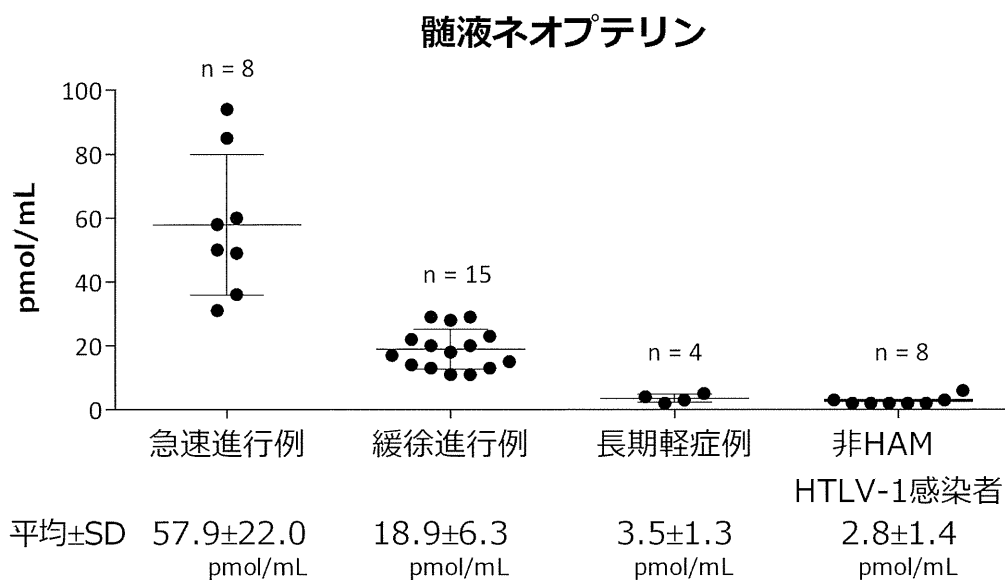
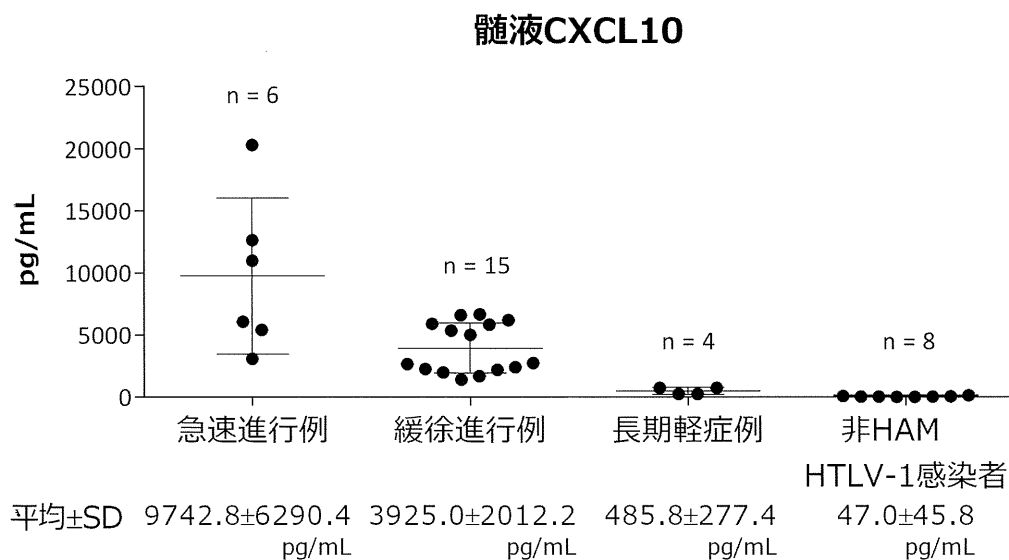


図 2. 髄液 CXCL10 濃度と発症様式の関連性



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

HAM 診療マニュアル第2版の改訂について

研究分担者 久保田龍二 鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター 准教授
中川 正法 京都府立大学大学院・医学研究科 教授

研究要旨

HAM 診療マニュアル初版は、2013年に作成された。その後3年間HAMの経過やバイオマーカーについての新知見が追加されたことや、急性に進行するHAM患者が少なからず存在することが明らかになってきた。また、HAMの診断基準に関して世界に4つのものがあるがそれぞれ一長一短があり、より簡便でわかりやすいものが必要と考えられた。これらの点を考慮したHAM診療マニュアルの改訂版の作成が必要と思われた。

以上のことより、改訂版においては以下の変更を行った。4つの診断基準を基に本研究班で新たに診断基準を作成した。また、新しくHAMの経過・バイオマーカーの章を追加した。特に急性に進行するHAM患者が存在すること、また急速進行するHAM患者には適切な治療が必要であるため、新診断基準に参考項目としてそのことを追加した。さらに、急速進行期の定義および診断アルゴリズムに関して再検討を加えた。

A. 研究目的

厚生労働省の研究班によりHAM診療マニュアル初版を2013年に発行してほぼ3年を経ようとしており、この間HAMの診療に関わる全国の医師に初版マニュアルを配布しご利用頂いた。初版での当初の目的であった、患者の少ない地域においても希少難治性疾患であるHAMを認識して頂き、適切にHAMを診断し、病態に応じて標準的治療を行うということに関して、多少なりとも貢献してきた。

しかしながら、この間HAMの経過やバイオマーカーについての新知見が追加されたことや、HAMの発見当初あまり強調されなかった、急性に進行するHAM

患者が少なからず存在することが明らかになってきた。また、HAMの診断基準に関して世界に4つのものがあるがそれぞれ一長一短があり、より簡便。的確でわかりやすいものが必要と考えられた。また、特定疾患個人調査調査票における診断基準との整合性を図る必要があった。これらの点を考慮したHAM診療マニュアルの改訂版の作成が必要と思われた。

本研究班では、全国のHAM研究者や診療の専門家で、HAMマニュアル第2版策定委員会を組織し、討議を重ね改訂作業を行った。

B. 研究方法

全国の HAM 研究者や診療の専門家によって HAM 診療マニュアル第 2 版策定委員会を組織した。以下はそのメンバーである。

出雲周二（鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター教授）、久保田龍二（鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター准教授）、児玉大介（鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター特任研究員）、齊藤峰輝（川崎医科大学微生物学教授）、高嶋 博（鹿児島大学神経内科・老年病学教授）、竹之内徳博（関西医科大学微生物学准教授）、中川正法（京都府立医科大学附属北部医療センター病院長）、中村龍文（長崎国際大学人間社会学部社会福祉学科教授）、法化図陽一（大分県立病院神経内科部長）、松浦英治（鹿児島大学神経内科・老年病学講師）、松尾朋博（長崎大学病院泌尿器科・腎移植外科助教）、松崎敏男（大勝病院神経内科部長）、山野嘉久（聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター准教授）（敬称略）。

HAM 診療マニュアル初版を底本として、まず問題点を抽出し、次に各項目についてメーリングリストで討議をおこなった。最終的にマニュアル全体の調整を行った。

また、HAM は希少性疾患であるがゆえに、疫学や治療法に関する患者群の規模は小さく、また論文数は限られておりエビデンスレベルは高いとはいえない。それゆえ、必ずしもエビデンスレベルの高い知見に限らず、日々診療に当たる第一線の神経内科医師の経験に基づいた情報を多く採用したため、「HAM 診療マニ

アル」の名称を継続した。

（倫理面への配慮）

本研究は、今まで報告されてきた論文、および各神経内科医の経験に基づくため、HAM 患者個人が同定されるような情報は含んでいない。

C. 研究結果

1. HAM の診断基準について

HAM の診断基準は、現在までに WHO、1987 年厚生省、Belem、特定疾患個人調査票のもの 4 つがあり、それぞれ一長一短である。HAM 診療マニュアル初版では、日本国内で広く普及していた 1987 年の厚生省の診断基準を用いていたが、以下の 2 点が問題となった。

（ア）主要項目に「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」とあるが、近年の研究で、数週間から数ヶ月で急速に進行する症例が 2 割ほど存在することが明らかになってきており、この定義では急速に進行する HAM の患者を診断することができない。それゆえ、急速に進行する例があることを記載する必要がでてきた。

（イ）特定疾患個人調査票の診断基準では、「膀胱直腸障害を伴う両下肢の痙性麻痺」が主要項目となっており、膀胱直腸障害を伴わない HAM 患者は HAM と診断できない。膀胱直腸障害は最終的には HAM 患者の約 93% に認められるが、初発時は膀胱直腸症状を認めない HAM 患者も数割存在するため、初期の HAM 患者を診断することができない。それゆえ、膀胱直腸障害を必須項目から削除する必

要ができた。

以上の問題を解決するために、簡潔に記載してあり、わかりやすい特定疾患個人調査票の診断基準を基にして、(ア)に関して、参考事項の「通常、緩徐進行性の経過をとる」を、「通常、緩徐進行性の経過をとるが、数週間から数ヶ月で急速に進行する例がある」に変更した。また、(イ)に関しては、主要項目1の「膀胱直腸障害を伴う両下肢の痙性麻痺」から膀胱直腸障害を削除し、「両下肢の痙性麻痺」とした。これに合わせ、参考事項の「膀胱直腸障害が初発症状のこともある」を「膀胱直腸障害をしばしば伴い、初発症状のこともある」に変更した。上記の変更を加え、本研究班による HAM の診断基準として記載することとした(表1)。

また、急速に進行する患者があることを診断基準の参考事項に追加したため、HAM 診療マニュアルの急速進行期の定義を改めて見直し、具体的な検査値を入れるなどして、理解しやすいようにした。同時に、新たな診断基準に準じて HAM の診断アルゴリズムを書き換えた(図1)。

また、運動障害度の評価に関しても議論を行い、現時点では納の運動障害度(OMDS)が、臨床的に最も汎用性が高いことから、改訂版においても推奨することとした。その他、HAM の臨床経過とバイオマーカーについて新章を追加し、HAM の臨床治験情報や、HAM に関するインターネット情報サイトを追加した。

D. 考察

今回の HAM 診療マニュアル改訂版では、実際の診療に則した HAM 診断基準

の改訂を行った。これにより HAM でありながら、診断が先送りされていた患者さんも診断できることになり、より適切な治療が受けられるようになると考えられる。また、本研究班での新 HAM 診断基準は特定疾患個人調査票の診断基準を基にしたものであるが、現行のものと一部合わないところがあるため、今後指定難病の審議会に診断基準の変更申請を提出し、整合性を図っていく予定である。

今回の改訂作業を行う中で、やはり希少性難病疾患であるがゆえの、エビデンスの少なさを実感した。今後も詳細な臨床データの蓄積、できるだけ多くの患者を対象とした治療研究が必要であると思われる。

E. 結論

HAM 診療マニュアル改訂版の作成を全国の HAM の専門家と共同で行った。特に診断基準や診断アルゴリズムの見直しを行った。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 発表論文

Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S:

Visualization of HTLV-1-specific cytotoxic T lymphocytes in the spinal cords of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.

J Neuropath Exp Neurol.74(1): 2-14,

2015.

Matsuura E, Yoshimura A, Nozuma S, Higuchi I, Kubota R, Takashima H: Clinical presentation of axial myopathy in two siblings with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP).

BMC Neurol. 15: 18, 2015.

久保田龍二：神経疾患最新の治療 2015-2017。ヒト T リンパ球向性ウイルス脊髄症 (HAM)。小林祥泰/水澤英洋/山口修平 編集。pp205-207, 南江堂。2015

2. 学会発表

久保田龍二、高嶋 博、出雲周二：マイクロアレイ解析による HAM 末梢血 HTLV-1 感染細胞特異的細胞表面分子の探索。第 56 回日本神経学会学術大会。2015 年 5 月 新潟

児玉大介、久保田龍二、松崎敏男、高嶋 博、出雲周二：HAM 患者 CD4+T 細胞の小胞体ストレスを介したツニカマイシン誘導性アポトーシス。第 56 回日本神経学会学術大会。2015 年 5 月 新潟

野妻 智嗣、松浦 英治、久保田 龍二、児玉 大介、松崎 敏男、渡邊 修、三井 純、石浦 浩之、山野 嘉久、辻 省次、出雲 周二、高嶋 博：エクソーム関連解析による HAM 疾患感受性遺伝子の

探索。第 56 回日本神経学会学術大会。2015 年 5 月 新潟

久保田龍二、高嶋 博、田中勇悦、出雲周二：HAM 患者末梢血中の HTLV-1 感染細胞特異的細胞表面分子の探索。第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2015 年 8 月、東京

児玉大介、久保田龍二、松崎敏男、高嶋博、出雲周二：HAM 患者の HTLV-1 感染細胞は小胞体ストレスが付加されている。第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2015 年 8 月、東京

久保田龍二、高嶋 博、出雲周二：HAM 患者末梢血中 HTLV-1 感染細胞特異的細胞表面分子の探索。第 27 回日本神経免疫学会学術集会。2015 年 9 月、岐阜

H. 知的財産権の出願・登録情報

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
特記事項なし。

表 1. HAM の診断基準

HAMの診断基準(本研究班による)

a. 主要事項

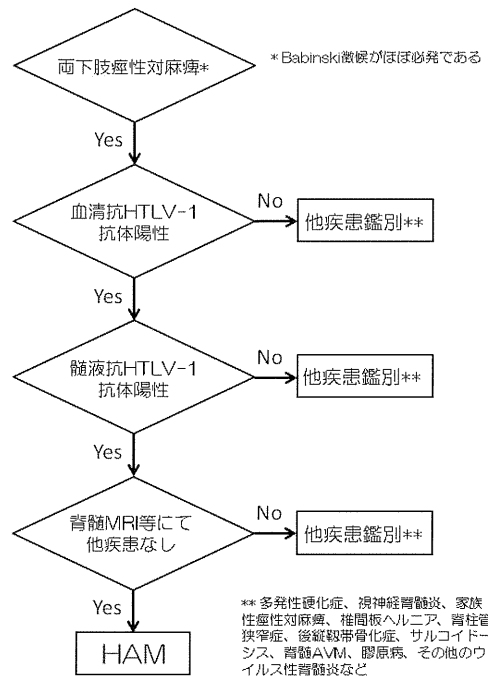
下記の1~3を全て満たすものをHAMと診断する。

1. 両下肢の痙性麻痺
2. 抗HTLV-1抗体が血清および髄液で陽性
3. 他の脊髄疾患を除外できる
(遺伝性痙性脊髄麻痺、他の脊髄炎、圧迫性脊髄障害、脊髄腫瘍、多発性硬化症、視神経脊髄炎、亜急性連合性脊髄変性症、脊髄小脳変性症、スモンなど)

b. 診断の参考となる事項

- ・通常、緩徐進行性の経過をとるが、数週間から数ヶ月で急速に進行する例がある。
- ・感覚障害は軽度で、しびれ感や痛みなど自覚的な症状が主体となる。
- ・膀胱直腸障害をしばしば伴い、初発症状のこともある。
- ・下半身の発汗障害、インポテンツなどの自律神経障害をしばしば伴う。
- ・神経症状・徴候は対称性で、左右差はあっても軽度にとどまる。
- ・上肢の障害は通常みられないが軽微にとどまるが、しばしば深部腱反射は亢進し、病的反射が陽性である。

図 1. HAM の診断アルゴリズム



HAM 診療マニュアル

第2版

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
HAM 及び HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患の実態調査に
基づく診療指針作成と診療基盤の構築をめざした政策研究班

序文

HTLV-1 感染者における HAM の生涯発症率は約 0.25%と報告されており、1998 年の疫学調査では全国の患者数は 1,422 名と報告された。その後、2008 年に行われた全国調査でおよそ 3600 名と推定されている。また、なぜ感染者の一部にのみ発症するのかに関して詳細は明らかになっていない。HAM はその稀少性ゆえに病因解明・治療薬開発のための研究が進展しにくいのが現状であり、平成 21 年度から難治性疾患克服研究事業の対象疾患に新しく認定された。

しかしながら患者の少ない地域において一般医師における本疾患の認識は薄く、診断がつくまでに数年単位で時間を要し、その間に症状が進行し歩行不能となる患者が未だに多いのが現状である。また、治療により病勢がコントロールされても、傷害された神経組織の再生はきわめて限定的で慢性対麻痺や膀胱直腸障害、難治性の疼痛などの症状は残存し、長期にわたる対症療法や自己導尿管理、残存機能の保持のためのリハビリテーションなどの継続が不可欠である。患者の日常生活に合った医療体制はきわめて不十分で、しばしば感染症の併発、転倒事故による骨折、褥瘡の増悪などにより、寝たきりとなる危険にさらされている。

HAM の経過は、軽症から重症まで患者により個人差が大きい。疾患活動性や重症度に応じて治療内容を選択し、重症化する前に出来るだけ進行を予防する治療方針を立てることが、現時点での HAM 治療においては重要である。しかしながら、HAM の標準的治療法について著した診療ガイドラインに相当するものがいまだに存在しなかったことで、HAM 患者の治療に地域的な格差を生じさせてきた可能性は否めない。

今回我々がまとめた「HAM 診療マニュアル」が HAM に関わっている一般医を含めたすべての医師の診療現場でお役に立ち、患者さんが等しく最良の治療を受けられるようになることを祈念して序文とさせていただきます。

2013 年 3 月

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班
出雲周二

第2版序文

「HAM 診療マニュアル」初版を 2013 年に発行してほぼ 3 年を経ようとしており、この間 HAM の診療に関わる全国の医師に初版マニュアルを配布しご利用頂いた。初版での当初の目的であった、患者の少ない地域においても希少難治性疾患である HAM を認識して頂き、適切に HAM を診断し、病態に応じて標準的治療を行うということに関して、多少なりとも貢献できたのではないかと感じている。

しかしながら、この間 HAM の経過やバイオマーカーについての新知見が追加されたことや、HAM の発見当初あまり強調されなかった、急速に進行する HAM 患者が少なからず存在することが明らかになってきた。また、HAM の診断基準に関して世界に 4 つのものがあるがそれぞれ一長一短があり、より簡便でわかりやすいものが必要と考えられた。これらの点を考慮した HAM 診療マニュアルの改訂版の作成が必要と思われる。

以上のことを鑑み、第 2 版においては以下のように改訂を行った。4 つの診断基準を基に本研究班で新たに診断基準を作成した。また、新しく HAM の経過バイオマーカーの章を追加した。特に急速に進行する HAM 患者が存在すること、また急速に進行する HAM 患者には適切な治療が必要であるため、新診断基準に参考項目としてそのことを追加した。さらに、急速進行期の定義および診断アルゴリズムに関して再検討を加えた。一方、運動障害の程度に関する評価に関しては、現行の納の運動障害重症度が臨床の現場では広く用いられており、使用しやすいとの立場で本マニュアルでも推奨した。治療に関しては、残念ながらステロイド、インターフェロンαを超える治療法は未だ確立されておらず、根治療法の開発が急務であることには変わりはない。しかし、近年、感染細胞を減らすことを目的とした新規治療法の臨床試験も始まっており、治療情報として追加した。

第 2 版の作成にご協力頂いた先生方に感謝するとともに、本マニュアルが HAM の実地診療に関わる全国の医師のお役に立ち、HAM 患者さんが現時点での最適な治療を受けられるよう祈念する。

2016 年 3 月

HAM 及び HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患の実態調査に
基づく診療指針作成と診療基盤の構築をめざした政策研究班
久保田龍二

HAM 診療マニュアル作成の基本方針

世界で有数の HAM 患者を有する我が国においてさえ、その患者数は全国で 3600 名程度しか存在せず、そのため治療法に関する臨床研究もきわめて限られている。また、インターフェロンαの臨床試験以外でなされてきた臨床研究の規模は小さいものが多く、決してエビデンスレベルの高いものではない。従って、本診療マニュアルの示すところは、我が国で最も HAM の診療に当たっている本マニュアル策定委員らの診療経験に基づく部分が大きいことは否めない。しかしながら、疾患の発見より四半世紀が過ぎた現在まで、HAM の「診療ガイドライン」がなかったことで生じてきた診療方針の地域格差が、患者の不利を生じてきた事実は憂慮されるべきことであり、現時点での HAM 患者診療に関する知識の集積とその情報公開の必要性は極めて高い。このような背景を鑑み、必ずしもエビデンスレベルの高い知見に限らず、日々 HAM 患者の診療に当たる第一線の神経内科医師の経験に基づいた情報を多く採用したため、「HAM 診療マニュアル」とさせていただいた。一方、HAM 診療の理解に必要ではない基礎的知見は最小にとどめた。遍く我が国で HAM 患者診療に当たる医師に、実践的にお役に立つことを目的として、本マニュアルが策定された点をご理解いただきたい。

HAM 診療マニュアル策定委員会

● HAM 診療マニュアル第 2 版策定委員会メンバー（五十音順）

出雲周二	鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター教授
久保田龍二	鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター准教授
児玉大介	鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター特任研究員
齋藤峰輝	川崎医科大学微生物学教授
高嶋 博	鹿児島大学神経内科・老年病学教授
竹之内徳博	関西医科大学微生物学准教授
中川正法	京都府立医科大学附属北部医療センター病院長
中村龍文	長崎国際大学人間社会学部社会福祉学科教授
法化園陽一	大分県立病院神経内科部長
松浦英治	鹿児島大学神経内科・老年病学講師
松尾朋博	長崎大学病院泌尿器科・腎移植外科助教
松崎敬男	大勝病院神経内科部長
山野嘉久	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター准教授

目次

第 1 章 総論	1
1. HAM の発見	1
2. HTLV-1 の感染経路と疫学	1
a. HTLV-1 キャリア	1
b. HAM	2
c. HAM 以外の疾患（ATL および HAU）	3
第 2 章 疾患概念	4
1. HAM の疾患概念	4
2. 環境因子と遺伝因子	4
第 3 章 HAM の診断	5
1. HTLV-1 感染に関連する検査法	5
a. 血清抗 HTLV-1 抗体の検出	5
b. 血清抗 HTLV-1 抗体価の意義	5
c. 髄液抗 HTLV-1 抗体価の意義	6
d. 末梢血 HTLV-1 プロウイルス DNA の検出	6
e. HTLV-1 のサザンブロット法	7
2. HAM の臨床症状	7
a. 運動障害とその評価	8
b. 感覚障害	9
c. 排尿障害と自律神経障害	9
3. HAM の画像所見	9
4. HAM の検査所見	10
5. HAM の診断基準（本研究班による）	11
6. HAM の診断アルゴリズム	11
7. ATL との鑑別	12

第 4 章 HAM の経過・バイオマーカー 13

1. HAM の経過	13
2. 経過と関連するバイオマーカー	14

第 5 章 HAM の治療法 16

1. 薬物療法	17
a. 副腎皮質ホルモン	17
b. インターフェロンα	19
c. その他の治療法	19
① サラゾスルファピリジン	19
② ビタミン C	19
d. 排尿障害に対する治療	19
① 蓄尿障害に対する治療	20
② 排尿障害に対する治療	20
e. 下肢の痲痺と疼痛に対する治療	21
2. リハビリテーション療法	21
3. 治療法の選択	24
a. 急速進行期の定義	24
b. 疾患活動性が高い（急速進行期）症例の治療	25
c. 疾患活動性が中等度の症例の治療	27
d. 疾患活動性が低い症例の治療	28
4. 治療効果の判定	28
a. 臨床症状の改善	28
b. 髄液検査による炎症所見の改善	29
c. 脊髄 MRI 所見の改善	29
5. HAM の臨床治療状況	29
a. 抗 CCR4 抗体療法	29
b. プロスルチアミン療法	30
c. HAL 医療用下肢タイプ	30

付録 1: HAM 患者のサポート Q&A 31

付録 2: HAM 関連情報サイト 37

第 1 章 総論

1. HAM の発見

HTLV-1 は、正式には human T-lymphotropic virus type 1 (ヒト T リンパ球指向性ウイルス 1 型) であり、ヒトのリンパ球に感染するレトロウイルスの 1 種である。HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy: HAM) の正式名称は、1987 年、鹿児島で開催された WHO 国際会議により HAM/TSP と表記することとなっている。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攣性対麻痺 (Tropical spastic paraparesis; TSP) のことである。フランスの研究者によって TSP の一部が HTLV-1 感染によるものであるとする報告が、HAM の発見と同時期になされた。HAM と TSP が同じ疾患を指していることから、疾患名の表記は HAM/TSP とすることとなった。

2. HTLV-1 の感染経路と疫学

a. HTLV-1 キャリア

HTLV-1 に感染しているが無症候の者は HTLV-1 キャリアと呼ばれ、キャリアではその生涯を通じて 10%以下の一部の人が HAM や成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (adult T-cell leukemia/lymphoma: ATL)、HTLV-1 関連ぶどう膜炎 (HTLV-1-associated uveitis: HAU または HU)、その他の HTLV-1 関連慢性炎症性疾患を発症する。HTLV-1 ウイルスの主な感染経路としては、母乳による母子感染、輸血、性行為感染が考えられている。1986 年 11 月以来、日本赤十字社を通じた献血時に HTLV-1 ウイルスに対する抗体のスクリーニングが全国一斉に開始され、希望者への感染の有無の告知および輸血用血液製剤の安全対策が継続的に施行されてきた。その結果、現在、輸血を介した新たな感染はおこっていない。従って、1986 年以降は、HTLV-1 の主な感染経路は母乳などを介する母子感染と性行為感染 (10~30%) であるとされている。母子感染の阻止に母乳遮断が有効である事が長崎県の調査研究によって明らかになっている。この研究では陽性者

- 1 -

c. HAM 以外の疾患 (ATL および HAU)

HTLV-1 感染により発症する血液疾患に ATL がある。HTLV-1 感染者が生涯において ATL を発症する危険性は、およそ 5%で、男性にやや多く、日本での発症年齢の中央値は 67 歳、40 歳未満での発症は稀である。毎年 1000 人以上が ATL で死亡しているが、ATL の患者数の把握は十分になされていない。

HTLV-1 感染により発症する眼科疾患には、HTLV-1 関連ぶどう膜炎 (HAU または HU) がある。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、3060 人のぶどう膜炎新患中 HAU は 35 人 (1.1%) であった。しかし、HTLV-1 高浸透地域の南九州では HAU はぶどう膜炎患者の 10~16%を占める重要な疾患である。HAU の推定有病率は HTLV-1 キャリア 10 万人に対し男性 58.6、女性 112.2 である。HAU は小児から老人まで発病するが、主に成人に発症し、男性よりも女性にやや多い。患者の 15% (女性 HAU の場合 25%) にバセドウ病の合併がある。

その他、気管支肺炎、関節炎、筋炎、シェーグレン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。

- 3 -

の母から子への母子感染率は約 20%前後であり、母乳遮断によって母子感染率が約 2%にまで抑制出来る事が示されていることから、母子感染予防に母乳遮断がきわめて有効であることが確かめられた。HTLV-1 感染総合対策に基づき、2011 年度より全国一律で妊婦検診における抗 HTLV-1 抗体検査が導入されたため、今後母子感染の劇的な減少が期待される。性行為による感染例は多数経験されるが、その実態は未だ十分になされておらず、今後の課題である。

平成 20 年 (2008 年) の厚生労働省研究班の実態調査により、全国の初回献血者の抗体陽性率データに基づき、全国の感染者数は 107.8 万人と推定された。1988 年では 126 万人と推定される事から、この 20 年間に HTLV-1 感染者はあまり減少していないと結論された。また、①感染者の中に占める九州・沖縄地区の割合が減少し、感染者が全国へ拡散している事、②感染者の実数としては、首都圏と関西圏が九州・沖縄地区に次いで多い事、③中高年者層において水平感染によるウイルスの伝播が明らかである事等が指摘された。

b. HAM

1987 年と 1988 年の全国調査では、HTLV-1 キャリアにおける HAM の生涯発症率は約 0.25%と報告されており、有病率は一般人口 10 万人あたり約 3 人と報告されている。また、2008 年に行われた全国調査でも有病率が 10 万人あたりおよそ 3 人程度、総患者数は約 3600 名と推定されている。集計された約 800 名の発症年をみると、最近 10 年間は毎年 30 名前後が発症しており、減少傾向は見られないことが示されている。孤発例が多く、平均発症年齢は 43.8 歳、男女比は 1 : 2.3 で女性に多い。輸血後の早期発症例もある。患者は西日本を中心に HTLV-1 感染者の多い九州・四国、沖縄に多いが、1990 年代の調査に比して、東京や大阪など大都市で顕著に増加していることが判明している。HAM は母子感染、輸血、性交渉のいずれの感染者においても発症し、輸血後数週間で発症した例も報告されている。この点は感染後長期のキャリア状態を経て発症する ATL とは異なっている。1986 年 11 月に開始された日本赤十字社血液センターの献血者の抗 HTLV-1 抗体スクリーニングにより、輸血後発症の HAM は無くなっている。

- 2 -

第 2 章 疾患概念

1. HAM の疾患概念

HAM は、HTLV-1 に感染したキャリアの 0.25%に発症する慢性炎症性の脊髄疾患である。ATL による腫瘍細胞の脊髄への直接浸潤は除外される。ブドウ膜炎、シェーグレン症候群、筋炎、細気管支炎などの HTLV-1 関連炎症性疾患を、HAM 発症の前後に合併することがある。HAM 発症後に ATL を合併した場合は合併例として診断は容易だが、ATL 患者が HAM 様症状を呈する場合は、ATL の脊髄浸潤でないか鑑別を要する。

病理学的には、急性期には胸髄を中心としたリンパ球浸潤を白質・灰白質に広範囲に認める。慢性期には胸髄の萎縮、特に側索の萎縮が著しく、髄鞘染色では側索の淡明化を認める。脊髄では HTLV-1 に感染した CD4 陽性 T 細胞と HTLV-1 特異的な細胞傷害性 T 細胞の脊髄実質内浸潤を認める。HTLV-1 ウイルスは脊髄の中では CD4 陽性 T 細胞にしか確認されておらず、HAM 発症は HTLV-1 による中枢神経細胞への直接感染の結果ではないと考えられている。

2. 環境因子と遺伝因子

HAM では、キャリアとくらべて末梢血リンパ球中の HTLV-1 ウイルス量が平均 6.7 倍高く、HAM 発症の最大のリスクと考えられている。HAM の発症危険因子に関する研究では、感染ウイルスのサブタイプの違いや複数の宿主遺伝子の遺伝子多型により、発症のリスクが異なることが確認されている。HLA-A*02 および Cw*08 が発症抑制に、HLA-B*54 および DRB1*0101 が発症促進に関与していること、また非 HLA 遺伝子では、stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) 801A や IL-15 191C の多型が発症抑制に、tumor necrosis factor- α (TNF- α) 890A の多型が発症促進に関与していることが報告されている。

- 4 -

第3章 HAMの診断

1. HTLV-1 感染に関連する検査法

a. 血清抗 HTLV-1 抗体の検出

HTLV-1 の感染を診断する方法は、血清中の抗 HTLV-1 抗体の検出による。抗体検出法に関しては粒子凝集法 (PA 法)、化学発光法 (CLEIA 法)、ウェスタンブロット (WB) 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 (血清の正常値<16 倍) や CLEIA 法 (血清の正常値<1.0) 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 法による確認検査は保険適用である。

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 (+) で、かつ 3 種類のコア蛋白に対する抗体 (バンド) のうち一つ以上が (+) 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 HTLV-1 プロウイルスを定量する PCR 法があり、これで確認されれば感染が確定する (6 ページ参照)。

b. 血清抗 HTLV-1 抗体価の意義

HTLV-1 の感染を確認するために血清抗 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 患者における抗 HTLV-1 抗体価はキャリアに比して有意に高いことが報告されているが、抗 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えない。抗体価の高さは個人によって異なり、また、病勢を反映しているとも考えられていない。よって、抗体価の定期的測定には意義がなく、治療の評価にも使用されない。

- 5 -

e. HTLV-1 のサザンブロット法

HTLV-1 のサザンブロット法 (HTLV-1 プロウイルス DNA クロナリチ) は、ウイルスの宿主 DNA への組み込みパターンの解析に用いられ、感染細胞の増殖状態が判定できる。HAM では必須の検査ではないが ATL の診断には必須の検査であり、末梢血の異常リンパ球が 5% 以上の際など、ATL の合併が疑われたときに行う。保険適用はない。以下、HTLV-1 の全長 DNA をプローブとして用いた場合について述べる。EcoRI 制限酵素切断によるサザンブロットでは、ウイルス全長を含む 1 本のバンドが検出されればモノクローナルな増殖、2 本以上の時はオリゴクローナルな増殖と判定される。一方 Pst I 制限酵素切断によるサザンブロットでは、2 本の LTR および 3 本の断片化されたウイルスのバンドを含む 5 本のバンドが認められればモノクローナルな増殖、2 本以上の LTR のバンドおよび 3 本の断片化されたウイルスのバンドが認められればオリゴクローナルな増殖、3 本の断片化されたウイルスのバンドのみが認められれば、ウイルス量は多いが、ポリクローナルに感染細胞が増殖していることを示す。ATL では通常モノクローナルパターンを示し、ごくまれにオリゴクローナルパターンを示す。HAM では通常バンドを検出しないか、ポリクローナルパターンである。しかし、まれにオリゴクローナルパターンまたはモノクローナルパターン (良性モノクローナル増殖) のこともある。モノクローナルパターンと判定された場合には血液内科にコンサルトし、ATL であるか診断を進めることが必要である (12 ページ参照)。

2. HAM の臨床症状

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、初発症状は、下肢のツッパリ感、歩きにくさ、夜間の排尿回数の増加などである。Babinski 徴候は初期から経過を通じて陽性である。少し進行すると、走りにくさ、転倒、階段を下る時の歩きにくさ等が自覚される。痙性のため、夜間の筋硬直を訴える者もいる。進行すると、大腿部や腰部部の筋力低下により、階段昇降が困難となる。また、両下肢の痙性が増し、大腿内転筋群の緊張が亢進するため、典型的なはさみ脚歩行に移行する者もいる。重症例

- 7 -

c. 髄液抗 HTLV-1 抗体価の意義

HAM の診断には、髄液中の抗 HTLV-1 抗体陽性は必須事項である (11 ページ参照)。これは HAM の発見当初、HTLV-1 キャリアである HAM 以外の神経疾患では、髄液中の抗 HTLV-1 抗体が陰性であったという解析に基づくものであり、その後の報告でも同様な結果が得られている。PA 法では通常血清抗体価の測定は 16 倍を出発希釈とするが、髄液抗体価の測定は 2 倍を出発希釈として測定し、4 倍以上を陽性と判定している施設が多い。IgG index の上昇も報告されており、中枢神経系内での抗体産生が示唆されている。HAM の診断のためには血清および髄液の抗体陽性だけで十分であり、髄液抗体価と血清抗体価との比較で病勢を評価することはない。

d. 末梢血 HTLV-1 プロウイルス DNA の検出

HTLV-1 は主にヒトの CD4 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。HTLV-1 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、PCR 法がより感度が高く、現在は定量的 PCR 法 (HTLV-1 プロウイルス定量) が行われている。定量的 PCR 法は、末梢血リンパ球中に感染細胞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 患者では健康 HTLV-1 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。ウイルス量の測定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。定量的 PCR 検査 (HTLV-1 プロウイルス定量) は SRL (検査会社) に依頼可能な他、鹿児島大学・川崎医科大学・関西医科大学・聖マリアンナ医科大学など HAM 研究を行っている施設ではそれぞれ独自に定量的 PCR 法を行っているので相談されたい。また、HTLV-1 感染者コホート共同研究班 (JSPFAD) でも検査をしている (37 ページ参照)。定量的 PCR 検査 (HTLV-1 プロウイルス定量) に保険適用はない。なお、HTLV-1 は遊離ウイルス粒子が血中には存在しないため、HIV や HCV の様に血清中のウイルスそのものを定量する事はない。

- 6 -

では両下肢の完全麻痺を来し、体幹の筋力低下による座位保持困難で寝たきりとなる例もある。多くは年単位の慢性進行性の経過を示す。

a. 運動障害とその評価

神経所見は、典型例では両下肢の痙性が著明であり、腸腰筋や大腿二頭筋など両下肢屈筋群の筋力低下が特徴的である。上肢は基本的には正常であるが、手指振戦を認めるケースがわずかにある。上肢で三角筋が障害されるケースが比較的多く、首の屈曲や体幹筋の筋力低下を来す症例も散見されるが、CK の上昇を認めることは少ない。深部腱反射は両下肢で亢進し、両足クロスマスも出現しやすい。Babinski 徴候の迅速な出現が特徴的であり、HAM の診断に極めて重要である。下肢に加え上肢深部腱反射も亢進する例が多いが、上肢の筋力低下は目立たない。下顎反射の亢進も見られることがある。長期進行例では、Babinski 徴候は示すものの、下肢の痙性は消え、むしろ弛緩性麻痺に移行する例もある。腹壁反射消失は高頻度に見られる。これらの症状は基本的には左右対称的であるが、軽度の左右差が認められることもある。

納の運動障害重症度 (Osame's Motor Disability Score)	
Score	Motor 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 10m 以上可
7	両手によるつたい歩き 5m 以上 10m 以内可
8	両手によるつたい歩き 5m 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

- 8 -

運動障害の評価には納の運動障害重症度 (Osame's motor disability score:OMDS) が広く用いられている。病勢の進行と治療による改善を良く反映するため、治療効果の判定にも用いられる。

b. 感覚障害

感覚障害は、下肢遠位に強く境界が不鮮明なことが多いが、胸部や腹部から両下肢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ケースも多い。しかし、しびれや痛み等が強く夜間不眠を訴える者もあり、一部は筋けいれんによる痛みや、坐骨神経痛・神経根痛様の症状があり疼痛コントロールが必要となる。

c. 排尿障害と自律神経障害

排尿障害は 93% に認められ、程度に差はあるもののほぼ必発すると考えてもよい。症状もさまざまで、頻尿、切迫性尿失禁、排尿困難など排尿障害および排出障害のいずれをも呈し、また合併することも多い。運動機能障害に先行し、排尿障害を初発症状として発症する例が 14~33% 存在する。排尿障害の多くが、上位型神経因性膀胱で排尿筋過活動による過活動膀胱を示し、尿意は比較的末期まで保たれていることが多い。一方、排尿筋低(無)活動を呈するものも 10% 以上存在する。多くの例で過活動膀胱と随意的排尿時の排尿筋収縮力の低下、さらに一部に排尿筋括約筋協調不全を認めることがある。このため蓄尿時には尿失禁があるにもかかわらず、随意的排尿時に排出障害を認めることもある。

自律神経障害としての下半身の発汗障害が特徴的であり、夏場でも下半身は下着が汗でぬれない患者も多い。代償的に上半身の発汗過多が観察される。ほとんどの患者が便秘傾向を示し、また男性ではインポテンツになることがある。

3. HAM の画像所見

発症後長期経過した例では MRI 検査すると、通常胸髄を中心にびまん性に萎縮した像が得られ、局所性病変はみられない。一方、急速進行期には、数椎体にわたる胸髄や頸髄の腫大や、T2 強調画像で高信号を認め

ることもあり、同部位のガドリニウム造影効果が得られることもある。水平断で、側索、後索に T2 強調画像で高信号を認めることがあり、病理像に一致している。一般的に MRI 検査で T2 高信号などの異常所見を示す症例では症状の進行が遅いことが多く、ステロイドなどの抗炎症剤の治療後、髄液炎症所見の改善とともに MRI 異常所見は減弱あるいは消失することが多い。また、頭部 MRI 検査では、T2 強調画像において大脳白質、脳幹部に散在性に高信号の小病変を認めることがある。

4. HAM の検査所見

抗 HTLV-1 抗体が血清、髄液共に陽性であることが、診断上必須である。抗体価はキャリアや ATL 患者に比して高値のことが多い。末梢血所見では核の分葉化を示すリンパ球が散見される例があるが、ATL でみられるプラワール細胞はまれで、典型的なプラワール細胞の出現は ATL の合併を考える必要がある。一般に HAM および HTLV-1 キャリアでの末梢血中の異常リンパ球の出現は 5% 未満である。異常リンパ球は、末血スミアの機械判定では検出されないことが多く、鏡検による検査が必要である。異常リンパ球が 5% を超えるときには ATL の鑑別が必要になる。その他、末梢血では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、核の分葉化したリンパ球がみられる例もある。また HAM では、髄液ネオプテリン値の上昇をみる人が多い(参考基準値 < 5 pmol/ml)。髄液ネオプテリン値は脊髄での炎症の活動性を反映していると考えられており、その変動は病勢の把握および治療効果の判定に有用である。髄液ネオプテリンは外注検査可能 (SRL) であるが、保険未適用である。電気生理検査では、下肢 SEP での中枢伝導障害の所見を認めることが多い。尿流動態検査による検討では、多くが上位型神経因性膀胱であり無抑制性膀胱である。時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。

5. HAM の診断基準(本研究班による)

a. 主要事項

下記の 1~3 を全て満たすものを HAM と診断する。

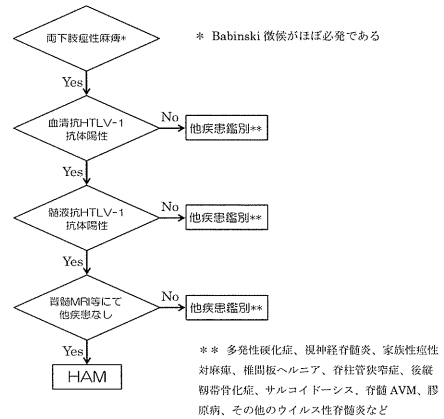
1. 両下肢の痲痺性麻痺
2. 抗 HTLV-1 抗体が血清および髄液で陽性
3. 他の脊髄疾患を除外できる
(遺伝性痲痺性脊髄痲痺、他の脊髄炎、圧迫性脊髄障害、脊髄腫瘍、多発性硬化症、視神経脊髄炎、亜急性連合性脊髄変性症、脊髄小脳変性症、スモンなど)

b. 診断の参考となる事項

- ・ 通常、緩徐進行性の経過をとるが、数週間から数ヶ月で急速に進行する例がある。
- ・ 感覚障害は軽度で、しびれ感や痛みなど自覚的な症状が主体となる。
- ・ 膀胱直腸障害をしばしば伴い、初発症状のこともある。
- ・ 下半身の発汗障害、インポテンツなどの自律神経障害をしばしば伴う。
- ・ 神経症状・徴候は対称性で、左右差はあっても軽度にとどまる。
- ・ 上肢の障害は通常みられないか軽微にとどまるが、しばしば深部腱反射は亢進し、病的反射が陽性である。

6. HAM の診断アルゴリズム

HAM は、両下肢痲痺性麻痺の主症状に加え、血清および髄液中の抗 HTLV-1 抗体が陽性の場合、他の類似疾患を除外して診断される。次ページに HAM 診断のアルゴリズムを示す。



7. ATL との鑑別

まれに HAM に ATL が合併することがあるので、定期的なスクリーニング検査が必要である。ATL の特異皮膚疹や局所リンパ腫大、リンパ球の増多をきたしていないか検討する。末梢血スミアで核に切れ込みを持つ異常リンパ球の割合、血清 LDH の上昇、血清可溶性 IL-2R の著しい上昇に注意する。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時、または LDH や可溶性 IL-2R が著しく高値の時は、血液内科にコンサルトする。なお、可溶性 IL-2R は HAM でも軽度上昇していることが多い。また、HTLV-1 プロウイルス DNA の感染細胞への組み込みパターンをサザンブロット法で確認することが、外注検査により可能である (HTLV-1 プロウイルス DNA クロナリティ)。HAM では通常バンドが検出されないか、ポリクローナルパターンがみられるが、ATL ではモノクローナルな組み込みパターンが認められる (7 ページ参照)。

第4章 HAMの経過・バイオマーカー

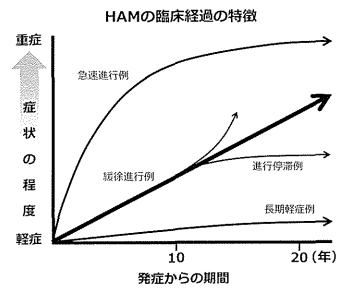
1. HAMの経過

HAMの経過は一般に緩徐進行性と考えられているが、実は“経過に個人差が大きい”という特徴があり、HAM患者を診察する上ではその点を留意することが推奨される。HAMの自然経過に関する追跡調査研究には、フランスとイギリスの研究グループからの報告がある。フランス（マルティニーク島）における無治療のHAM患者123例を長期追跡した報告によると、歩行障害発現から片手杖歩行レベルまでの平均移行期間が約6年、両手杖歩行レベルまでに約13年、歩行不能レベルまでに約21年と示されている¹⁾。またイギリスにおけるHAM患者48例を長期追跡した報告では、歩行障害発現から片手杖歩行レベルまでの移行期間（中央値）が約11年、車椅子レベルまでに約18年と示されている²⁾。また重要なことに、これらの報告では発症してから急速に症状が進行する患者群の存在が示されており、発症から3年以内に片手杖歩行レベルへ進行が全体の30.1%（仏）¹⁾、発症から2年以内に歩行不能が全体の6.3%（英）²⁾であった。このような急速進行例の報告は他にもあり、発症から2年以内に片手杖歩行レベルへ進行が全体の21.5%（ベルー）³⁾、本邦からも初診から過去2年以内に納の運動障害重症度（OMDS）で3段階以上悪化が全体の9.3%存在したと示されている⁴⁾。一方で、歩行障害が長期にわたりほとんど進行しない患者群の存在も、仏英からの報告で示されている^{1,2)}。本邦におけるHAM患者の発症（歩行障害発現）から各運動障害レベルへの進行期間に関する報告はこれまで存在していなかったが、現在、全国的なHAM患者レジストリ（HAMねっと：<http://hamtsp.net.com>）が構築され、本邦HAM患者の臨床情報が集積されている。それを用いた383例の本邦HAM患者の疫学解析によると、歩行障害の進行速度（中央値）は、歩行障害発現から片手杖歩行まで10.4（±8.1）年、両手杖歩行まで14.3（±8.6）年、歩行不能まで18.2（±10.9）年であった。また、発症後急速に進行し2年以内に片手杖歩行レベル以上に悪化する患者（急速進行群）が全体の19.7%存在し、その集団の長期予後は有意

- 13 -

に悪く、高齢発症や輸血歴のある患者が多いことが示された⁵⁾。このように、本邦HAM患者の経過の特徴は諸外国の特徴とほぼ共通している。

以上のような特徴を整理してHAMの発症様式に基づいた経過の特徴をシエマにして示す。



HAM患者の約2割は発症後比較的急速に進行し、2年以内に自立歩行不能となる経過を示す。また約7割は緩徐に発症して年単位で慢性に進行する経過を示し、このような患者群の中には、ときに経過の途中から進行度が早くなる例や、逆に経過の途中から比較的進行が停滞する例がある。さらに、患者全体の約1割未満と少ないが、運動障害が軽度のまま数十年以上の長期にわたり症状がそれほど進行しない例もある。このようにHAMの発症様式やその後の経過は個人差が大きく、治療方針を決定する上でこれらの特徴を考慮する必要がある。

2. 経過と関連するバイオマーカー

上述のようにHAMは発症様式やその後の経過は個人差が大きく、それら疾患活動性の違いは将来の予後に反映されると考えられることから、できるだけ早期に疾患活動性を把握し、それに応じて治療方針を決定することが求められる。しかしながらHAMの疾患活動性を症状の進行度

- 14 -

から把握するには数年を要することとなり、進行度を確認してから治療方針を決定することは、不可逆的な神経障害を引き起こす疾患において問題で、進行度と相関し、疾患活動性を反映する、予後予測可能なバイオマーカーの同定が求められる。HAMのバイオマーカーに関する研究で、進行度との相関性について多数例で解析した報告は2つ存在する。1つは本邦からの最近の報告で、HAMの進行度と相関するバイオマーカーを同定するために、無治療のHAM患者検体を用いて25種類のバイオマーカーを後ろ向きで検討し、その結果、髄液CXCL10濃度、髄液ネオプテリン濃度が進行度と相関性が強く、感度の点においても優れていることが示されている⁶⁾。この報告では異なる2群の患者集団を用いて再現性も示されており、エビデンスレベルが高い。もう一つは仏からの報告で、末梢血HTLV-1プロウイルス量のみをHAMの長期予後との相関性について検討し、HAM患者の長期予後と相関することが示されている⁷⁾。しかしながら、その相関性は弱いと報告されており、本邦からの報告でも同様に相関性は弱かった⁸⁾。以上より、HAMにおいては、髄液のネオプテリン濃度とCXCL10濃度、ならびに末梢血HTLV-1プロウイルス量を把握することが、疾患活動性の評価や予後予測、治療効果判定として重要である可能性が示唆される。

文献

- 1) Olindo S, Cabre P, Lézin A, Merle H, Saint-Vit M, Signate A, Bonnan M, Chalou A, Magnani L, Cesaire R, and Smadja D. Natural history of HAM/Man T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy: A 14-year follow-up study. Arch. Neurol. 63, 1560-1566, 2006.
- 2) Marlin F, Fedina A, Youshya S, and Taylor GP. A 15-year prospective longitudinal study of disease progression in patients with HTLV-1-associated myelopathy in the UK. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 81, 1336-1340, 2010.
- 3) Gotuzzo E, Cabrera J, Deza L, Verdónck K, Vandamme AM, Cairampoma R, Vizcarra D, Cabada M, Narvarte G, and De las Casas C. Clinical characteristics of patients in Peru with Human T cell lymphotropic virus type 1-associated tropical spastic paraparesis. Clin. Infect. Dis. 39, 939-944, 2004.
- 4) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, Kubota H, Arimura K, Kawabata M, and Osame M. HTLV-1-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. J. Neurovirol. 1, 50-61, 1995.
- 5) 厚生労働科学研究委託費（難治性疾患等克服研究事業）「HAMの革新的な医薬品等の開発促進に関する研究班（研究代表者：山野英久）」平成26年度報告書, 2015.
- 6) 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 7 (10): e2479, 2013.
- 7) Olindo S, Lézin A, Cabre P, Merle H, Saint-Vit M, 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.

- 15 -

第5章 HAMの治療法

HAMの治療の最終目的は、HTLV-1感染細胞を除去し、脊髄神経組織の破壊を抑制し、運動機能、生活動作などのQOLを維持し、さらには生命予後を改善することである。しかし未だHTLV-1感染細胞を除去する根治療法は開発されていない。これまでの研究から、脊髄神経組織の損傷は炎症に起因しており、また臨床的進行度（疾患活動性）も脊髄の炎症レベルと相関していることが報告されているので、脊髄の炎症を抑えることが現時点でのHAMの治療戦略と考えられる。

HAMでは免疫調整作用を主とした治療法が選択されるが、その中でも後述のようにプレドニゾン口服療法による奏効率も最も高い。特に進行期においては顕著に効果が現れるが、慢性期でも効果は期待できる。サラズルファピリジン、エリスロマイシン、フォスファミシン、ミゾリピンなどは慢性関節リウマチなどの免疫性疾患での治療効果に基づいて、マイルドな免疫調整作用を期待して治療が試みられている。いずれもオープン試験ないしパイロット試験で、その治療効果はプレドニゾンに匹敵するほどのものではない。抗ウイルス効果が期待されるインターフェロンαは、HAMの治療法として唯一の二重盲検法によって効果が確認された薬剤であり、HAMに対して保険適用のある薬剤である。その他、慢性による歩行障害の改善のためにエベリゾン塩酸塩が使用され、一定の効果を上げている。一方、現在までにHTLV-1に有効な抗ウイルス剤は開発されていない。HIV-1の逆転写酵素阻害剤であるazidothymidineとlamivudineやtenofovirを使用した試験が行われたが、ウイルス量の低下は認められなかった。

鹿児島大学のHAM401症例の治療法と有効性を表に示す。「有効以上」が50%以上のものは、副腎皮質ホルモン経口、副腎皮質ホルモン大量点滴、エベリゾン塩酸塩であった。ついで、リンパ球除去、プラズマフェレシス、インターフェロンα筋注が副腎皮質ホルモンに次ぐ有効性を示した。その他、アザチオプリン、エリスロマイシン、ピタミンC、サラズルファピリジン等が使用されてきた。

- 16 -

治療法	投与法	投与期間	施行例	やや有効以上	有効以上	
1 副腎皮質ホルモン	1) 経口投与	10~60mg/day	連日(相当)1~3ヶ月	247	78.1%	63.0%
	2) 大減量投与	500~1000mg/day 50~70mg/day	1~5日 1~5日	14 5	78.6 80	50 40
2 血液浄化療法	1) 卵白膜除去術	約1x10 ⁹ 個/回	3~6回	9	77.8	44.4
	2) 活性炭処理	100L/5~2.0L	4~6回	7	42.9	42.9
3 インターフェロン	1) 経注	300万IU/day	30日	32	62.5	21.9
	2) 吸入	100万IU/day	30日	11	81.8	27.3
4 アザチオプリン	50~100mg/day	1~3ヶ月	9	55.6	22.2	
5 ビタミンC	1500~3000mg/day	450分経口投与後 2日経口投与	89	58.4	13.4	
6 ベントキシプリン	300mg/day	2~4回	5	60	20	
7 エリスロマイシン	600mg/day	1~3ヶ月	25	48	16	
8 サラズスルファピリジン	1000~1500mg/day	1~3ヶ月	24	50	12.5	
9 ミソリドン	100~150mg/day	1~3ヶ月	17	47.1	11.8	
10 フォスファモキシシン	4g経口/day	2週間	14	78.6	7.1	
	その他2g経口/day	2週間	16	56.3	6.3	
11 TRH	2g経口/day	5日間	3	66.7	0	
12 グリセオール	400~600mg/day	3~5日間	3	66.7	0	
13 ヒト胎盤グロブリン	2.5~5g/day	1~5日間	3	33.3	0	
14 タクソール	200~300mg/day	4~6日間	2	0	0	
15 エベリン塩酸塩	100~150mg/day	4~6日間	6	100	50	
16 AZT+3TC (AZT)400 (3TC)300mg/day		4~12日間	12	58.3	25	

1. 薬物療法

a. 副腎皮質ホルモン

HAM を対象としたステロイド治療の有効性に関する報告は古くからある¹⁹⁾。最初の報告では、4例に経口プレドニゾン 30~60 mg/day を投与し著明な効果を示し、早期の減量によって悪化したので、再び増量して漸減したと報告されている²⁰⁾。また、規模の大きなものでは、HAM 131例を対象として経口プレドニゾン 1~2 mg/kg 連日または隔日投与で治療開始され、1ヶ月投与後に6ヶ月かけて減量し、81.7%に有効、特に納の運動障害重症度 (OMDS) で1段階以上改善した症例が69.5%と、高い有効率が示された²¹⁾。この報告でも、ステロイドの減量によって悪化し、再投与となった症例の存在が指摘されている。さらに、急速進行の経過を示す症例に対して、経静脈的メチルプレドニゾン (mPSL) パルス療法 (500~1000 mg/day を3日連日) が10例中6例で有効であったと報告されている²²⁾。HAM においてステロイド治療は短期的な有効性のみでなく、継続投与によって機能障害の進行を抑制する効果が有することが多施設で示されている。HAM でのプレドニゾン内服では、随

- 17 -

否定するエビデンスはないということも考慮し、慎重な対応が必要である。

b. インターフェロンα (保険適用)

抗ウイルス作用と免疫調整作用の両者を期待した治療として、天然型インターフェロンα (スミフェロン®) について、患者の集積する九州地区で多施設ランダム化二重盲検法による比較用量設定試験がおこなわれた。その結果は300万単位/回を1日1回筋注し4週間連日投与した後の有効率が40.0%であり、投与終了4週間後も有効率は46.2%保たれていた。その後の効果の持続は1~3か月の間確認されたが、長期的投与による効果を確認したエビデンスは今のところない。また、インターフェロンα治療で末梢血 HTLV-1 プロウイルス量が減少したとの報告がある。これらのことによりインターフェロンαはその有効性が確認され、保険適用となっている²³⁾。

c. その他の治療法

① サラズスルファピリジン

HAM でのサラズスルファピリジン投与では、髄液ネオプテリン値が有意に減少したとの報告がある。サラズスルファピリジン (1~1.5 g/day) は、ステロイド治療に引き続き使用されたり、ステロイドが不適応である場合に用いられることがある。副作用としては、肝障害に注意が必要である。

② ビタミンC

アスコルビン酸 (ビタミン C) の間欠高用量投与 (1.5~3 g/day・5日連続投与後2日休薬) の有効性が報告されている。重篤な副作用がほとんどみられず、比較的 safely 使用できると思われる²⁴⁾。

d. 排尿障害に対する治療

症例毎に低活動膀胱、過活動膀胱、あるいは排尿筋括約筋協調不全など、多様な神経因性膀胱の病型を呈し、かつ経過と共に病型が変化しう

- 19 -

液ネオプテリン値は有意に減少し、プレドニゾン 5~20 mg/day 内服では、治療開始5年後に、末梢血 HTLV-1 プロウイルス量が治療前と比較し有意に減少したとの報告がある。

HAM の経過は個人差が大きく、症状が緩徐に進行する者から急速に進行する者まで様々で、長期にわたり症状がそれほど進行しない例もある (14 ページ参照)。患者の疾患活動性が高い、中等度、低い、の3群に分けて治療方針を決定するのが良いと考えられる。すなわち、ステロイド治療は、HAM 患者の中でも特に予後不良と思われる患者に対して、年齢や合併症などのリスクと、疾患活動性コントロールのベネフィットとのバランスに鑑みて、投与することを考慮すべきである。ステロイド薬の用法・用量に関しては、疾患活動性に応じて対応が異なるため、「3. 治療法の選択」において詳しく述べる (24 ページ参照)。

ステロイドは多彩な副作用があるため、常に治療の有効性と患者の不利益を検討しながら治療を行うべきである。投与後比較的早期における副作用として、糖尿病、精神病 (うつ状態を含む)、高血圧、消化性潰瘍、ステロイド筋症などがある。長期投与による重要な副作用として、骨粗鬆症、無菌性骨壊死、肥満、白内障、緑内障、易感染性、動脈硬化などがある。その他、脂肪肝、満月様顔貌、多毛、不眠、紫斑、月経異常、脱毛、浮腫、低カリウム血症などの頻度が高い。また、重篤な副作用として、細菌性肺炎、B型肝炎の再活性化、結核感染症の再燃、ニューモシスチス肺炎、真菌症なども留意する必要がある。ステロイドの急激な減量・休薬による副作用も重要である。

HAM は、HTLV-1 感染症であること、また ATL の発症リスクを抱えるという側面も有しており、免疫抑制作用を有する薬剤による治療がそれらに及ぼす影響について留意する必要がある。生体肝移植後に拒絶反応を抑制するレベルの量のタクロリムス等を使用していた HTLV-1 キャリアから ATL を発症した症例が報告されており、過度の免疫抑制には十分に注意する必要がある。ただし、通常のステロイド治療でウイルス量が増加することはなく、また膠原病や関節リウマチなどの内科的疾患で免疫抑制療法を受けている患者に ATL の発症が多いというエビデンスはない。すなわち HAM 患者に対して内科的疾患レベルの免疫抑制治療を

- 18 -

るので治療にあたっては泌尿器科医と連携することが望ましい。薬剤によるコントロールが困難な症例も多く、その場合は二次的な腎機能障害発現の防止のため、自己導尿の導入となる。

① 蓄尿障害に対する治療

頻尿・尿失禁を呈する過活動膀胱には下記のいずれかを用いる。

(1) 抗コリン剤：禁忌は下部尿路閉塞、閉塞隅角緑内障、重症筋無力症、イレウス、重篤な心疾患などであり、副作用は口渇、便秘などである。

- ・塩酸プロピベリン (パップフォー®) (10 mg) 1~2錠分1食後
- ・イミダフェナシン (ウルトス®、ステープラ®) (0.1 mg) 2~4錠分2食後
- ・コハク酸ソリフェナシン (ペンキア®) (5 mg) 1~2錠分1食後
- ・フェソテロジン (トビエース®) (4mg) 1~2錠分1食後
- ・塩酸オキシブチニン (ボラキス®) (1 mg) 6~9錠分3毎食後
- ・塩酸オキシブチニン 経皮吸収型製剤 (ネオキシテープ®) (73.5 mg) 1日1枚

(2) 選択的β3 作動薬：禁忌は重篤な心疾患などであり、副作用は尿閉などである。生殖可能な患者への投与は避けること、および、抗不整脈薬を投与中の患者では注意を要する。

- ・ミラベロン (ベタニス®) (25 mg) 2錠分1食後

② 排出障害に対する治療

尿道括約筋の過緊張の抑制にα1 遮断薬を、低活動型の膀胱排尿筋に対してコリン作動薬の下記のいずれかを用いる。

(1) α1 遮断薬：副作用は、血圧低下、起立性低血圧、立ちくらみなどであり、起立性低血圧のある患者では注意を要する。

- ・塩酸タムロシン (ハルナール D®) (0.2 mg) 1錠分1食後 (保険適用外)

- 20 -

- ・ウラボジル (エブランチル®) (15 mg) 2~4錠分2食後
 - ・ナフトビジル (フリバス®) (25 mg) 1~3錠分1食後 (保険適用外)
 - ・シロドシン (ユリーフ®) (4 mg) 2錠分2食後 (保険適用外)
- (2) コリン作動薬：禁忌は、消化管又は尿路の器質的閉塞のある患者で、副作用は下痢、発汗などである。コリン作動性クラーゼを発症することがある。気管支喘息あるいは徐脈・心疾患のある患者では注意を要する。
- ・臭化ジスチグミン (ウブレチド®) (5 mg) 1錠分1食後

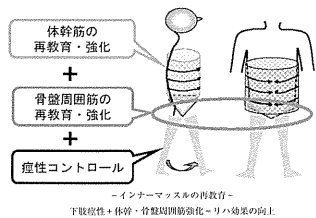
HAM でしばしばみられる排尿筋括約筋協調不全 (DSD) に関しては薬剤抵抗性のもも多く、早期の泌尿器科への受診を勧める。自己導尿が必要な場合、泌尿器科を受診することで月 1 回導尿セットが支給される (泌尿器科における自己導尿指導管理料に入っている)。

e. 下肢の痙性と疼痛に対する治療

対症療法としては、下肢痙性に対して、エペリゾン 150~300 mg/day、バクロフェン 30 mg/day、チザニジン 6~9 mg/day、ダントロレン 75~150 mg/day などが選択される。2005 年より ITB (バクロフェン髄注療法) が日本でも承認され、下肢痙性が非常に強く、内服によるコントロールが困難な例では検討される。下肢痙性が強くリハビリテーション困難なケースでは、ボトックス 150 単位を下肢に筋注し、著明に痙性が改善したとする報告がある。痙性麻痺での保険使用が認められている薬剤である。一方、長期進行例では逆に下肢の痙性が消失し、むしろ筋トーンが低下する例がある。このような症例においては、抗痙縮剤を減量ないしは中止する必要がある。下肢の疼痛に対してプレガバリン (リリカ®) やデュロキセチン (サインバルタ®) 投与が有効場合がある。

2. リハビリテーション療法

筋力維持や廃用症候群、拘縮防止目的としては、筋力増強訓練や歩行訓練などのリハビリテーションを行う。リハビリテーションは、ほかの慢性疾患と同じように関節可動域の保持や筋力保持のため日常的に長期



下肢装着型補助ロボット HAL の活用

下肢装着型補助ロボット HAL はサイバーダイン社 (株) により開発された装着型動作支援機器で、HAM の歩行障害を改善する可能性がある。HAL を用いた歩行練習は、40 分間、T 字杖 2 本を使用し、HAL を装着して歩行練習を行う。三次元動作解析装置を用いて、歩行中の計測空間に対する骨盤角度、および左右の股関節、膝関節における関節角度を計測し、更に歩幅、ケイデンス (1 分間あたりの平均歩数)、歩行速度を HAL の歩行練習前後で比較した報告がある。共通して左右の歩幅は増大し、歩行速度に改善を認めており、HAL は歩幅の増大に寄与することが示唆されている。HAM 患者の中でも、歩行時に杖を必要とするやや重症例が、HAL の歩行練習に適応していると考えられる。

的に行うことが望ましい。しかし、2005 年に実施された HAM 患者の生活実態調査報告で、HAM 患者の半数以上が、継続的なりハビリテーションを受けていない実態が報告されている。HAM 患者に対する介護ステーションを中心とする通所・在宅リハビリテーションの積極的連携および支援体制が必要と考えられる。

HAM においては短期的に積極的なりハビリテーション治療を受けることで、運動機能が改善 (FIM スコア、OMDS) することが報告されている。体幹筋を中心に筋力アップを計ることで、自覚的な改善と歩容さえも改善できる。内反尖足が 2 から 3 度になったら、転倒防止の意味も含め積極的にリストラップ型短下肢装具を導入し、日常生活動作の支援を行なう。

短期集中リハビリテーションの進め方

- ①障害部位の評価
 - 1) 理学療法士・作業療法士による障害部位の評価
 - 2) 骨格筋 CT による萎縮筋の評価
- ②理学療法
 - 1) 体幹 (腹横筋、内腹斜筋、多裂筋)、骨盤固圍を中心とした筋力強化トレーニング、ストレッチや物理療法による痙性のコントロール、姿勢や歩容の指導、歩行を中心とした ADL 指導を行う。
 - 2) 必要に応じて、杖や歩行器を導入し、使用方法の指導を行う。
 - 3) ADL 自立度向上へ繋がるリハビリテーション強化プログラムを、各個人毎に作成し、4~6 週間の入院リハビリテーションを実施することが望ましい。1 日 2 単位、40 分。
- ③効果の判定
 - 筋力：MMT (Manual Muscle Testing)
 - 痙性：MAS (Modified Ashworth Scale)
 - HAM 運動障害：納の運動障害重症度 (OMDS)
 - ADL：FIM (Functional Independence Measure)

3. 治療法の選択

HAM の症状の進行の具合は患者によってかなり違いがあるため、病勢に則した治療法の選択が求められる。HAM 患者は徐々に進行する脊髄症状のために、歩行困難・排尿障害を来し、その結果 ADL が低下する。しかし、車いす使用を余儀なくされるケースもあれば、杖歩行程度の障害のまま進行がほとんど止まってしまうケースもある。またその進行の具合も、発症から 1、2 年で杖歩行や車いすになる急速に進行する例から、発症からゆっくりと進行し慢性に経過する例まで様々である。若年発症者や家族内発症の HAM ではゆっくりと進行する割合が多く、発症年齢が高いほど急速に進行する割合が多くなり、50 歳以上で発症した HAM 患者では半分以上が急速に進行するとの報告がある。急速に進行する時期には積極的に治療を行うことで病勢を止め、ADL の改善とともに症状を安定させることができる。慢性に進行する例でも経過中に急速に進行することがあるので、その場合は急速進行期の治療に準じる。

a. 急速進行期の定義

急速進行期の判断には、疾患活動性を反映する「進行の速さ」、「髄液細胞数」、「髄液ネオプテリン値」、「脊髄 MRI」の 4 つの指標が有用である。明らかな炎症所見 (髄液細胞数増多、髄液ネオプテリン上昇、または脊髄 MRI 異常所見) を伴い、運動障害の進行が速い場合は急速進行期と判断する。

① 運動障害の進行の早さ

急速進行期の運動障害の進行の速さは、「2 年未満に納の運動障害重症度 (OMDS) で 2 段階以上進行」とすることが多い。また、数週間から数ヶ月で急速に神経症状の悪化を認めた場合は、急速進行性であるといえる。

② 髄液細胞数・髄液ネオプテリン

髄液細胞数および髄液ネオプテリンは、脊髄の炎症所見の評価に用いられる。HAM213 例での検討では、髄液細胞数は $6.4 \pm 14.2/\mu\text{l}$ (基

準値<5μl)と軽度上昇しており、髄液ネオプテリン値も上昇していることが多い。急速進行期のHAM患者髄液ネオプテリンは、非急速期例の約2倍の上昇が報告されており、30 pmol/ml以上(参考基準値<5 pmol/ml)のことが多い。また、近年ケモカインであるCXCL10も、病勢を反映して髄液中で上昇していること、ネオプテリンと相関することが報告された。

③ 脊髄MRI

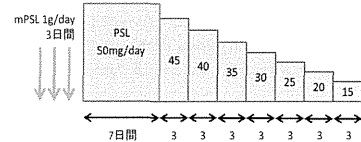
HAMでの脊髄MRI検査の定量的データの集積はないが、慢性期の長期経過例では、脊髄の萎縮が画像上散見される。これに対してHAMの急速進行期では、脊髄の腫大やT2WIでの高信号、ガドリニウムによる増強効果のみがある。

急速進行期の指標	所見
進行の速い運動障害	2年未満でOMDSが2段階以上進行
髄液細胞数	増加(参考値10 cells/μl以上)
髄液ネオプテリン	高値(参考値30 pmol/ml以上)
活動性を示唆する脊髄MRI所見	脊髄の腫大あるいはT2WIで高信号域

b. 疾患活動性が高い(急速進行期)症例の治療

HAM患者のなかには、発症してから比較的早期に歩行障害が進行し、納の運動障害重症度(OMDS)が数ヶ月単位で、時には数週間単位で悪化する疾患活動性の極めて高い症例も存在する。また、比較的緩徐な経過を示していた症例が、出産や感染症などを契機に急速な進行に転ずる場合も稀にあり、日常診療では症状の変化に注意する必要がある。このような急速進行期には、髄液検査で細胞数、ネオプテリン濃度、CXCL10濃度が高く、また急速に進行する例は高齢者に多いことが知られている。急速進行期には、抗炎症作用を目的とし、ステロイドを基本として、必要に応じてインターフェロンα、サラゾスルファピリジンで治療を行う。適宜、対症療法およびリハビリテーションを合わせて行う。

① ステロイド(mPSLパルス・PSL内服) (体重50kgの場合)



② IFN-α(300万単位/day・4週間)

- ・糖尿病、感染症、緑内障等の合併症によりステロイド治療が困難な場合
- ・PSL内服減量により症状が増悪した場合

① 経静脈的メチルプレドニゾン・パルス療法

急速進行する症例に対しては、経静脈的メチルプレドニゾン・パルス療法(500~1000 mg/dayを3日連日)の有効性が報告されている⁹⁾。その後は下記の維持療法を行う。

② 経口ステロイド維持療法

パルス療法後の維持療法は、経口プレドニゾン 0.5 mg/kg/dayで開始する。疾患活動性が極めて高く、非高齢者の場合は、プレドニゾン 1.0 mg/kg/dayを考慮する。初期投与量を2~4週間維持し、目的とする効果が得られたら、数日毎に0.1 mg/kg/dayずつ15 mg/dayまで減量し、その後はゆっくりと漸減する。減量の途中で症状が悪化する場合は、再度増量し、あらためて漸減する。治療経過が良いケースは、5 mg/dayの維持量まで比較的すみやかに減量できることもあるが、急速進行期では、5~10 mg/dayの維持量を必要とする場合もある。プレドニゾン換算で11mg/day以上の長期投与は、副作用の面から好ましくないので、維持量は10 mg/day以下をめどに、日常生活を維持するのに必要最低限の量を投与する。急速進行する症例では、プレドニゾンの投与を中止すると症状が悪化するケースが多く、低用量の継続投与を必要とすることが多い。

c. 疾患活動性が中等度の症例の治療

疾患活動性が中等度の症例とは、急速進行性ではないが緩徐に進行している症例をさす。疾患活動性が中等度の症例には、通常少量のプレドニゾン投与することが多い。インターフェロンαの間歇投与(300万U筋注/週2回)やサラゾスルファピリジンを用いることもある。適宜、対症療法・リハビリテーションを加える。

HAM患者の約7割は、症状が緩徐に進行する経過を示す。このような症例は、一般的に納の運動障害重症度(OMDS)のスコアが1段階悪化するのに数年を要するので、症状の進行具合を把握するのが容易ではない。歩行のスピードや持続的に歩行できる距離に変化がないか、問診で確認することは有用であるが、疾患活動性を評価する上で髄液検査の有用性は高い。髄液検査では、細胞数は正常から軽度増加を示し、ネオプテリン濃度の上昇(参考値10 pmol/ml以上)、CXCL10濃度は中等度増加を示す。ステロイド治療を実施する前に髄液検査を実施し、ステロイド治療を検討するべき炎症の存在について確認することが望まれる。なお、有効性よりもステロイド治療による副作用が上回る場合は、投与しない。

経口ステロイド療法

通常、経口プレドニゾン 3~10 mg/dayの継続投与で治療効果を示すことが多いが、緩徐進行例においても疾患活動性の個人差は幅広く、投与量は慎重に決定する。

- ① 比較的軽症(納の運動障害重症度が4以下)で罹病期間が比較的短い症例は、経口プレドニゾン 3~5 mg/dayの継続投与が高い有効性を示すことが多い。
- ② 障害レベルが中等症(納の運動障害重症度が5~8)で罹病期間が比較的長い症例は、経口プレドニゾン 5 mg/day以下の継続投与で有効性を示す場合もあるが、経口プレドニゾン 5~10 mg/dayの継続投与を必要とする場合もある。
- ③ 障害レベルが重症(納の運動障害重症度が9以上)で罹病期間が長い症例は、状態により治療目標が異なってくる。例えば、車椅子からトイレやベッドへの移乗が自力で可能な場合は、その機能維持が必要で、経口プレドニゾン 5 mg/day以下の継続投与が有効なことがある。ただし、重症者は感染症や

骨粗鬆症などのリスクがより高いので、その適応についてはより慎重に判断することが望まれる。

d. 疾患活動性が低い症例の治療

疾患活動性が低い症例とは、発症してから長期にわたり、症状がほとんど進行しないケースや、ある程度の障害レベルに到達していても、罹病期間の長い場合には、数年間症状がほとんど進行しないケースをさす。このような症例では、髄液検査でも細胞数、CXCL10濃度が低い、あるいは正常範囲のことが多い。髄液ネオプテリン濃度は、疾患活動性が中等度の症例より低いことが多い(参考値10 pmol/ml未満)。このように疾患活動性が低い症例に対しては、ステロイド治療の適応は乏しいと考えられる。また、他の免疫調整薬の適応についても一定の見解は得られていない。一般的には、痙攣が強い症例への抗痙攣剤の投与や排尿障害の治療、およびリハビリテーションの継続が行われることが多い。

4. 治療効果の判定

治療効果の判定は、HAMの疾患活動性を反映する「臨床症状」、「髄液細胞数」、「髄液ネオプテリン値」、「脊髄MRI所見」の指標を用い、総合的に行う。HAM患者における抗HTLV-1抗体価は、キャリアなどに比して有意に高いことが知られているが、抗HTLV-1抗体価の高さが病勢を表してはいない。よって治療の評価には使用しない。また、末梢血HTLV-1プロウイルス量に関しては、ステロイド治療やインターフェロンα治療でウイルス量の低下が認められたとする報告がみられるが、プロウイルス量はほとんど変化せずに症状改善を認めることもある。

a. 臨床症状の改善

HAMの機能障害に対する治療効果を判定するためには、運動障害、感覚障害、排尿障害を評価する。運動障害の評価は、下肢筋力、痙性の程度、10m歩行時間、納の運動障害重症度(OMDS)などが用いられる。感覚障害の評価は、しびれや痛みを伴う症例に関しては、その程度を問診することによって治療効果の評価しやすい。また排尿障害の評価は、泌尿器科との連携が理想であるが、夜間頻尿、残尿感、尿勢、尿漏れ等