

2.HTLV-1 陽性糞線虫症の診療の手引きの策定

日々の診療の中で糞線虫感染を疑う場合や、糞線虫感染者、HTLV-1 感染者を見た場合にいかに診断、治療を行うかに関して、知識の共有が行えるような手引きを目指し作成した。

- 重症糞線虫症：過剰感染症候群・播種性糞線虫症に対する治療は確立されていない。Centers for Disease Control and Prevention (CDC)では、免疫抑制剤の中止とイベルメクチンの14日間連日投与が推奨されている。糞線虫過剰感染症候群の患者に対してイベルメクチンを喀痰中・便中の虫体が陰性になるまで計14日間投与し駆虫し得た報告もある。また国内での保険適応はないがアルベンダゾールの併用が推奨されている。

以上よりイベルメクチンは便及び喀痰中の糞線虫が陰性化するまで200 μ g/kgの量を連日投与するのが望ましいと考えられる。内服できない場合はイレウス管や経鼻胃管より粉碎して投与、もしくは直腸投与する。また駆虫のみでは敗血症、肺炎、髄膜炎などは治癒しないため、全身管理を行い、腸内細菌をターゲットとした抗生剤の投与なども必要である。過剰感染症候群・播種性糞線虫症の診断に至った場合には、感染症内科や寄生虫感染症に精通した医師と連携しながら治療を行っていくことが重要である。

- 糞線虫とHTLV-1の関連：糞線虫陽性者の方が陰性者と比較してHTLV-1感染率が有意に高いという報告が複数あり、HTLV-1陽性者の方が陰性者と比較して糞線虫陽性率が高いという報告もある。一方で糞線虫の診断に血液検査を用いた場合は、HTLV-1の有無で糞線虫の感染率に差がないとの報告もあり、議論の余地がある。

糞線虫症の重症化因子として、HTLV-1の感染、ステロイド・化学療法の使用、HIV感染などが報告されている。琉球大学での重症糞線虫症の検討では39例中23例がHTLV-1陽性かつステロイドの使用がない状態で重症化しており、HTLV-1陽性というだけで重症化の因子となりうる。

- 現時点で無症状のHTLV-1陽性の患者が受診した時点で糞線虫のスクリーニング検査を積極的に行うことを支持するエビデンスはない。
- 糞線虫陽性者は症状の有無にかかわらず駆虫することが推奨される。HTLV-1のスクリーニング検査は行ってもよいと考えられる。
- 重症糞線虫症の場合は治療抵抗性の確認は重要であるのでHTLV-1感染の有無を確認することが推奨される。
- HTLV-1陽性の場合、ATL等のHTLV-1関連疾患を発症していないか確認する。発症が疑われる場合は専門医に相談する。また糞線虫感染の有無にかかわらず今後一定の確率でHTLV-1関連疾患を発症する可能性があることを説明しておくことが望ましい。

分担研究課題：抗 HTLV-I 抗体陽性シェーグレン症候群の病態と診療の手引きについて

研究分担者：川上 純 長崎大学大学院医歯薬学研究科展開医療講座 教授

研究協力者：中村英樹 長崎大学病院 リウマチ・膠原病内科 講師

研究の前半で、抗 HTLV-I 抗体陽性シェーグレン症候群 (SS) の臨床像についての再評価を行い、後半ではこれらの結果を元に抗 HTLV-I 抗体陽性 SS の診療の手引きについて記載した。

1) 抗 HTLV-I 抗体陽性 SS の臨床像についての再評価

研究目的：

1993 年の SS 予備分類を用いた評価と現在使用している 2002 年の SS 基準での抗 HTLV-I 抗体陽性 SS の臨床的特徴について検討した。

研究方法：

現在の SS 基準 (American-European Consensus Group: AECG 基準) は旧基準と同様、6 項目中 4 項目陽性で SS と分類するが、大きな違いとして現在の基準は病理組織あるいは自己抗体のいずれかが陽性である必要がある。現在の基準を用いてヒストリカル・コホートを行った。

研究結果：

SS170 人 (45+125) のうち、45 人 (26.5%) が抗 HTLV-I 抗体陽性であった。SS を合併した HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) の頻度は 38.5% (10/26 人) : 1997 年の 60% とは Fisher's exact probability test では $p=0.068$ で有意差はなかった。10 名の HAM に合併した SS では、乾燥症状や唾液腺炎の程度は同様であったが、抗 Ro/SS-A 抗体出現は 3 例のみであった。HTLV-I 無症候性キャリア (AC) 合併 SS と抗 HTLV-I 抗体陰性 SS との比較でも、抗核抗体 40%、抗 Ro/SS-A、La/SS-B 抗体 30% であり有意に他群の出現率より低かった。また、HAM に合併した SS、AC 合併 SS、抗 HTLV-I 抗体陰性 SS の 3 群においてフォーカススコア (FS) の分布を検討したが、FS の程度は Mann-Whitney's U test にて同様の唾液腺炎であった。最後に、この 3 群において唾液腺グレードが 3 また 4 の有意な唾液腺炎を示す症例に限って臨床所見を比較した。サクソテストによる唾液分泌とシルマーテストによる涙液分泌量には 3 群間で有意差はなかったが、抗核抗体は Fisher's exact probability test では $p<0.01$ と HAM に合併した SS 群のみ有意に他の 2 群より低値であった。また、抗 Ro/SS-A、La/SS-B 抗体の出現頻度も HAM に合併した SS 群では、抗 HTLV-I 抗体陰性群より有意に低値 ($p<0.05$) であった。AC 合併 SS とは有意差はなかったが、 $p=0.06$ と HAM 群で低い傾向が得られた。

考察：

これらの結果は、HAM に合併した SS における独立した臨床的特徴を示すものとなった。しかしながらヒストリカルコホートであり、SS を疑って口唇生検を行った症例に限るというバイアスがかかっている。今後は ESSDAI/ESSPRI など SS 疾患活動性指標も取り入れアメリカリウマチ学会新基準を用いた前方視野的評価も考慮すべきと考えられる。HAM 患者と異なり、HTLV-I キャリアでは WB による抗 HTLV-I 抗体の確認検査まではしておらず、HTLV-I 偽陽性が含まれる可能性がある。最後に、HTLV-I による SS 発症病態が解明されておらず、HTLV-I

SS が疾患概念として認められていない。今回の HAM に合併した SS に臨床的特徴の再評価の結果を元に基礎研究による病態解明を推進する必要性がある。

結論：

2002 年の AECG 基準による HAM における SS 合併頻度、乾燥症状や唾液腺炎の程度および自己抗体の出現頻度は、1993 年のヨーロッパ予備分類での評価時と同様であった。このことから、診断基準が替わっても抗 HTLV-I 抗体陽性 SS においては一定の臨床的特徴を有していることが明らかとなり、抗 HTLV-I 抗体陽性 SS という新たな概念が確立される可能性がある。(Nakamura H et al. BMC Musculoskelet Disord. 2015 Nov 4;16:335)

2) 抗 HTLV-I 抗体陽性 SS の診療の手引きについて

研究目的：

SS 患者において、HTLV-I キャリアが多い地域では抗 HTLV-I 抗体の陽性率が高いことも疫学的に知られている。しかし、抗 HTLV-I 抗体 SS に対する診療の手引きは無く、診断および治療についての具体策は無い。今回その作成に向けた施策案を作成した。

研究方法：

現在、SS 患者が抗 HTLV-I 抗体陽性である場合、有用な診療の手引きが無いため、すでに関節リウマチで示されている診療指針を参考とし手引きを作成した。

研究結果：

HTLV-I についての一般的な説明を行い、SS と HTLV-I との関連を述べる。Q&A を作成し、抗 HTLV-I 抗体陽性 SS における特徴的な所見を記載する。最後に、診療のフローチャートを作成する。

考察：

現時点で、SS 診療開始時に抗 HTLV-I 抗体を測定の必要性を示すエビデンスは無い。フローチャートを用いて、抗 HTLV-I 抗体測定の有無を確認し、陽性であれば、HAM、ATL および HTLV-I 関連ぶどう膜炎の有無を確認の上、フォローアップを行う。腺症状のみの場合、補充療法を行い、腺外症状合併の場合はステロイド投与を考慮する。

結論：

現時点で SS 診療における抗 HTLV-I 抗体測定の必要性は明らかではないが、キャリアの場合 HAM や ATL の発症の可能性もあるため、これらを考慮した手引き完成を目標としている。

研究分担者：鴨居功樹 東京医科歯科大学 眼科

研究要旨：HTLV-1眼関連疾患であるHTLV-1ぶどう膜炎の診療指針の作成のために、宮崎、東京において実態調査を行い、眼科的、全身的な固有の合併症や予後不良因子を明らかにした。また全国アンケート調査を施行、解析することで、全国の診療の現状を明らかにし、眼科医師が診療に必要と考えている情報を反映したHTLV-1ぶどう膜炎の診療の手引きを作成した。

A. 研究目的

ヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV-1）感染者は全国で約108万人と推定されているが、感染者の一部に難治性のHTLV-1ぶどう膜炎（HU）、成人T細胞白血病（Adult T cell Leukemia:ATL）関連眼病変を発症し、視力低下をきたす。HTLV-1感染者は近年、大都市圏への拡散傾向が明らかとなっており、眼科医は注意すべきだが、眼科領域での臨床的知見は十分に得られていない。

そこで、HTLV-1関連眼疾患の臨床所見を東京、宮崎において調査し、HTLV-1関連眼疾患の診断指針に必要なと思われる自然経過、長期予後の観点から臨床所見、検査所見を、後ろ向き調査し、将来の診断指針を作成するための基盤となる情報を集める。

現状、HTLV-1関連眼疾患に関する知見は十分に眼科医に浸透しているとは言えず、また、HTLV-1眼関連疾患の診療の際に眼科医がどのような情報を必要と考えているか明らかではないため、全国の眼科医がHTLV-1眼関連疾患の診療時に必要としている事項を集取、解析し、それに基づいた診療の手引きを作成することを目的とする。

B. 研究方法

大都市圏に位置する東京医科歯科大学眼科、高浸淫地区に位置する宮田眼科病院を受診したHTLV-1関連眼疾患患者、本研究ではHTLV-1ぶどう膜炎患者の診療録を後方視的に調査する。調査項目としては、HU患者の眼所見、眼合併症、全身合併症を中心に検討した。

また、全国のすべての大学病院と日本眼炎症学会に所属している施設に現在のHTLV-1関連眼疾患診療状況についてアンケート調査を行い、現在のHTLV-1関連疾患における診療状況と、眼科医師が必要とする情報について解析し、それを反映したHTLV-1ぶどう膜炎の診療の手引きを作成する。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言に基づく原則に従い、かつ「疫学研究に関する倫理指針」に準じて実施する。

当該臨床研究の実施計画については、東京医科歯科大学倫理審査委員会に付議され、承認を得ている。

C. 研究結果

宮崎における宮田眼科病院で登録されたHU患者89例、東京における東京医科歯科大学で登録されたHU患者23例を対象に解析を行った。

罹患眼に関しては、図1に示すように約半数は両眼にHUを発症することが明らかになり、東京ではやや両眼に発症する割合が多かった。

性別をみると、HUは宮崎、東京ともに女性に多く発症することが明らかになった。男性は20%前後、女性は80%前後で明らかな差がみられた。

発症年齢は、宮田眼科病院では、男女とも60歳、東京医科歯科大学では男性が69歳とやや高く、女性は55歳とやや低い年齢で発症することが明らかになった。

図1

	宮崎:HU (89例)	東京:HU (23例)
前眼部炎症(虹彩炎)	61.8% (55例)	78% (18例)
硝子体混濁	90.0% (80例)	82% (19例)
網膜血管炎	40.4% (36例)	35% (8例)

図1に示すように、HUの眼内の炎症部位は、宮崎、東京どちらにおいても、硝子体混濁は8割以上にみられ、非常に特徴的な所見であることが明らかになった。同様に、網膜血管炎は約4割にみられた。

図2

眼合併症	宮崎:HU (89例)	東京:HU (23例)
緑内障	34.8% (31例)	39% (9例)
白内障	16.9% (15例)	34% (8例)
ドライアイ	10.6% (12例)	17% (4例)

HUの眼合併症を図2に示す。宮崎、東京ともに緑内障が最も多くみられ、続いて白内障、ドライアイの順であった。東京では、比較的白内障とドライアイの合併が宮崎に比較して、多かった。不可逆的な視力低下につながる緑内障が最多であることが明らかになった。

	宮崎:HU (89例)	東京:HU (23例)
甲状腺機能亢進症	15.7%(14例)	22.0%(5例)
HAM	6.7%(6例)	0%(0例)
関節リウマチ	4.5%(4例)	0%(0例)
シェーグレン症候群	1.1%(1例)	4.0%(1例)
ATL	1.1%(1例)	4.0%(1例)

続いてHU患者の全身合併症を図6に示すが、宮崎、東京ともに甲状腺機能亢進症が高頻度にみられた。HAM、関節リウマチなどの全身性炎症疾患の合併は宮崎で多くみられたが、東京では全身の炎症性疾患の合併はみられなかった。またATLの合併が宮崎と東京で1例ずつみられたが、これはHU発症直後にくすぶり型のATLと診断された患者と、くすぶり型のATLから急性型への転化と同時にHUがみられた患者であった。

続いて、HTLV-1関連眼疾患に関する全国アンケート調査で、HTLV-1感染による眼疾患について情報提供が必要かという問いに対し、72%の施設で必要であるとの回答が得られ、また、特に必要な情報として寄せられたものとして、1. 最新の疫学調査 2. 感染経路 3. 治療法と予後 3. 免疫抑制剤や生物学的製剤のリスク 4. 説明（インフォームドコンセント）のポイント 5. パンフレットの要望、などが挙げられた。

また、これら眼科医が必要とする情報を網羅させる形で、HTLV-1関連ぶどう膜炎の診療の手引きを作成した。

D. 考察

本研究では、宮崎と東京においてHUに関する実態調査、検討をおこなった。発症年齢については、1994年の報告では、平均48歳であったが、今回の調査では、平均59歳と高年齢化がみられた。これは、若年齢のHTLV-1感染者が減少し、若年者のHU発症が少なくなったためと考えられた。

眼合併症については、ぶどう膜炎に合併する緑内障は約20%であるが、HUの緑内障の合併率は36%と高く、これはHTLV-1感染細胞が線維柱体に影響を及ぼし流出路抵抗が上がることで眼圧上昇がみられた可能性が考えられる。これは基礎的な実験を通してそのメカニズムを明らかにしていく必要がある。

甲状腺機能亢進症の合併に関し、1994年の山口ら

の報告では17.2%でHUに甲状腺機能亢進症の合併がみられたと報告があるが、今回も宮崎で15.7%、東京で22.0%と同程度に合併がみられ、これは甲状腺ホルモンとHUの関連が強く示唆された。

ATLの合併については、20年前の望月らの報告ではHUにATLの合併はみられないと考えられていたが、今回の調査ではATLの合併は2例にみられた。1例は発症直後にくすぶり型のATLと診断された患者で、もう1例はくすぶり型のATLから急性型への転化と同時に発症の患者であり、ATL細胞の急激な増加が血液眼関門を破壊させることで生じた可能性があり、今後検討を要する。

HTLV-1関連眼疾患は全国各地で診療経験があることが明らかになり、またHTLV-1関連眼疾患に関する情報が不足しているため診療に苦慮している状況であり、HTLV-1関連ぶどう膜炎の診療の手引は眼科医師の一助になると考えられた。

E. 結論

HTLV-1に関連する眼科領域における診療指針の作成のために、HUの所見の調査を宮崎と東京で行った。HUは女性に発症することが多く、両眼性に発症し、またHUの長期的な経過として眼科合併症としては緑内障が多く、また全身合併症としては甲状腺機能亢進症が多く合併することが明らかになり、この情報は診療の現場にとって重要であり、また今後の診療指針の作成に寄与するものと考えられた。

HTLV-1関連眼疾患は全国各地でみられ、眼科医にとって注意すべき眼疾患であるにも関わらず、現在まで診療に関する情報の浸透が不足していた。本研究では、アンケート調査の解析結果をHTLV-1関連ぶどう膜炎の診療の手引きに反映したことで、眼科医にとって有益な診療情報を提供できると考える。

分担研究課題：

「HTLV-1 関連ぶどう膜炎 診療の手引き 2015」について

研究分担者：中尾久美子・鹿児島大学・准教授

HTLV-1 関連ぶどう膜炎(HAU)は HTLV-1 感染に関連して発症する眼内炎症性疾患である。HAU には甲状腺機能亢進症が合併することが多く、偶然の合併ではなく、何らかの関連性をもった併発であることが示唆されている。現在のところ、HAU の診断基準は「原因を特定できないぶどう膜炎のうち血清抗 HTLV-1 抗体が陽性のもの」となっており、除外診断を前提としているために他の原因によるぶどう膜炎が含まれる可能性がある。このため、HAU に特徴的な臨床所見を見だし、より適切な HAU の診断基準の作成に役立たせることを目的として、1987 年から 2014 年に鹿児島大学医学部歯学部附属病院眼科を受診したぶどう膜炎患者のうち、HAU と考えられる血清抗 HTLV-1 抗体陽性の原因不明ぶどう膜炎患者 201 例の診療録を後ろ向きに調査し、性、年齢、眼所見（視力、眼圧、眼底所見、蛍光眼底造影所見）、治療経過などについて情報を収集し、解析した。その結果、血清抗 HTLV-1 抗体陽性原因不明ぶどう膜炎の臨床像として、(1)中年の女性に多い (2)片眼性が多い (3)毛様充血がみられることは少ない (4)前眼部の炎症所見としては、顆粒状や豚脂様角膜後面沈着物や虹彩結節を伴うことが多いが、虹彩後癒着を生じることは少ない (5)硝子体混濁を伴うことが多く、その性状としてはみじん状および顆粒状を呈することが多い (6)網膜血管および網膜の表面に白色顆粒の付着がみられることがあるが、網膜脈絡膜の滲出病変は少ないという臨床所見が把握された。

混在する他の原因によるぶどう膜炎の影響をできるだけ除外するため、より HAU である可能性が高いと推測される全身的に HAM を合併している症例や甲状腺機能亢進症を併発している症例と、これらを合併していない症例に分けて臨床像を検討した結果、HAM 合併例ではぶどう膜炎の発症年齢が他の群に比べて有意に低いことが明らかになった。甲状腺機能亢進症合併例では女性の発症が有意に多いこと、顆粒状～豚脂様角膜後面沈着物や顆粒状硝子体混濁が多いこと、血管や網膜への顆粒付着が多いこと、再発が多いことが明らかになった。顆粒状硝子体混濁や、血管や網膜への顆粒付着は他の原因によるぶどう膜炎ではあまりみられない所見であり、HAU に特徴的な眼所見である可能性が高いと考えられた。

さらに、HAU の長期予後を把握するため、1985 年から 2014 年に鹿児島大学病院眼科を受診し、HAU と診断された血清抗 HTLV-1 抗体陽性の原因不明ぶどう膜炎患者 200 例を対象として、診療録をもとに 2015 年 1 月～2 月の時点での全身疾患の有無を調査した。調査期間に当院に通院していない症例については、現在の状態について郵送によるアンケートを行って全身疾患発症の有無を確認した。

HAU200 例のうち、2 例に ATL、25 例に HAM、50 例に甲状腺疾患の合併がみられた。ATL を合併したのは、HAU 診断時に血液内科に紹介してすぐにくすぶり型 ATL 診断された 64 歳女性と、キャリアと診断されていたが、HAU 発症から 4 年後に ATL を

発症した 68 歳男性であった。ATL の年間発症率はキャリア 1000 人に 1 人と報告されているが、HAU 症例での ATL 発症率は 1606 人年に 2 人であり、一般のキャリアとほぼ同じ発症率であった。

HAM を発症した 25 例は、男性 6 例、女性 19 例で、HAM 発症年齢は 11～76 歳(平均 40.3 歳)で、HAU 発症年齢は 14 歳～62 歳(平均 43 歳)であった。HAM を先に発症した症例が 13 例、HAU を先に発症した症例が 10 例、ほぼ同時期に発症した症例が 2 例であった。HAM と HAU の発症間隔は半年～26 年で、HAM 先行群と HAU 先行群とで発症間隔に有意差はみられなかった。HAM の年間発症率はキャリア 3 万人に 1 人と報告されているが、HAU 症例での HAM 発症率は、観察開始時にすでに HAM を発症していた症例を除外して 1380 人年に 4 人であり、HAU における HAM 発症率は一般のキャリアより非常に高かった。

甲状腺疾患の合併が 50 例にみられ、男性 3 例、女性 47 例と女性が多く、甲状腺機能亢進症が 47 例、慢性甲状腺炎が 3 例であった。甲状腺疾患の発症年齢は 17～71 歳(平均 48.2 歳)、HAU の発症年齢は 19～71 歳(平均 51.2 歳)で、HAM 合併例に比べて HAU 発症年齢は有意に高かった。発症時期が確認できた甲状腺機能亢進症 37 例はすべて甲状腺疾患が先に発症しており、甲状腺機能亢進症に対してチアマゾール内服治療を開始して数週間～9 年(中央 11 ヶ月)後に HAU を発症していた。中にはチアマゾール治療を再開するたびに HAU を発症した症例もあった。甲状腺疾患を合併した 50 例のうち 2 例は HAM も合併していた。甲状腺機能亢進症の有病率は女性で 0.32～0.62%、男性で 0.17%と報告されており、HAU 症例の甲状腺機能亢進症の有病率は 23.5%と非常に高かった。

以上の HAU の臨床像の検討結果、HAU の全身的予後についての調査結果、および、これまでに報告されている HAU に関する論文を参考にして、「HTLV-1 関連ぶどう膜炎の診療の手引き 2015」(別添)を作成した。

分担研究課題： HTLV-1 関連炎症性筋炎の診療指針策定に向けて

研究分担者：松浦 英治 ・ 鹿児島大学神経内科・老年病学 ・ 講師

HTLV-1 に関連する筋炎について疫学的研究により HTLV-1 関連筋炎の存在が示唆されてきた。ジャマイカや日本(鹿児島)に於いて多発筋炎における HTLV-1 抗体陽性率が 27.5%と一般感染率 11.6%に比して有意に高いことが報告されている(1993 鹿児島)。しかしながら、HTLV-1 筋炎は臨床的、病理学的に定義することができないため HTLV-1 関連筋炎の存在についても未だはっきりしない。HAM 患者のなかにも炎症性筋疾患が存在する可能性がある。HAM 患者の筋力低下と筋炎合併例の HAM 患者の筋力低下の違いを明らかにするために、まず一般的な HAM 患者の筋力障害パターンを明らかにすることとした。本研究で我々は連続入院 HAM 患者 146 名の臨床データを解析し、過去 10 年間に鹿児島大学病院神経内科に入院した HAM 患者についてカルテベースに臨床情報を収集し、障害筋の分布・特徴について検討した。

その結果、HAM 患者 101 人のうち、筋力低下がない患者が 3 人いたが、のこりの HAM 患者 98 人すべてに下肢筋力低下が認められた。また、筋力低下のある HAM 患者の 52%は下肢のみに筋力低下が認められた。上肢のみ、あるいは頸部だけの筋力低下を示した HAM 患者は存在しなかった。下肢と頸部にのみ筋力低下を認めた例が 10.3% (9 例/87 例)に見られた。下肢の筋力低下について評価してところ、(当該筋を評価した全員のうち、筋力低下を認めた割合) 腸腰筋 92.1%、大腿四頭筋 71.4%、前頸骨筋 57%、腓腹筋 43.3%と腸腰筋の筋力低下が最も顕著であった。詳細に検討すると、腰筋の筋力低下を来していた 93 人のうち、腸腰筋 (IP) だけが筋力低下していた患者が 20 人 (21.5%) おり、腸腰筋の筋力低下が HAM 感度として最も高いと考えられた。また、腸腰筋の筋力低下がみられた 93 人において遠位筋のほうが弱かったのは 2 例だけであった。さらに、腸腰筋の筋力低下がより重症な MMT3 以下の患者 45 名についてのみ検討しても、遠位筋が 5 である患者が 8 人おり、腸腰筋の障害の程度も強いことが明らかとなった。上肢について検討すると、上肢の筋力低下は全体に軽度で、ADL に障害を来すこと例はほとんどなかったが、(当該筋を評価した全員のうち、筋力低下を認めた割合) 大胸筋 44.4%、三角筋 22.9%、手根屈筋 18.9%、上腕二頭筋 15.4%、前腕伸筋 14.7%と近位筋で障害されることが多いことが判明した。

これらのことから、HAM の筋力低下は近位筋に多く、筋疾患と鑑別することが困難であった。また、この筋力低下が一般的な痙性脊髄麻痺患者にみられる伸展筋群痙性麻痺と同様にとらえて良いか不明な点が残った。

この検討により HAM では近位筋が障害されることが多いことが明らかとなり、HAM が筋障害、筋炎を合併していても判定が難しいことが推察された。そこで CK 値異常の既往がある患者について検討した。われわれは下肢の痙性麻痺を主症状とし、上肢に ADL 上問題のない程度の軽度の筋力低下を呈していた一般的な HAM 症状を呈しているものの、10 年以上前に高 CK 血症を指摘されたことがあるという患者について、画像的、免疫組織

学的に検討した。その結果、HAM に認められやすい傍脊柱筋の筋変性は画像的にも確認されたが、ほとんどの HAM で障害される腸腰筋はほとんど障害されていなかった。また、障害される筋が選択的であり、免疫組織学的検討では HLA-ABC の発現亢進とリンパ球の浸潤が顕著であり、免疫介在性の炎症性筋疾患が合併していることが明らかとなった。この患者の兄も四肢の筋力低下が軽いものの体幹筋の障害が著しく坐位さえも取れない錐体路症状を呈する患者だった。CT 画像を検討した結果、やはり腸腰筋が保たれており、筋が選択的に障害されており、同様に atypical な HAM と考えられた。いずれも傍脊柱筋の著しい障害が認められたが、この特徴的な筋障害が、筋生検で認められた筋原性変化なのか、HAM による神経原性変化なのか今後の更なる検討が必要である。

また、2年目の検討では、筋炎の要素の既往が全くない HAM 患者であるが、傍脊柱筋症状が顕著な患者について検討したところ、画像検討では、確かに傍脊柱筋が顕著に障害されていたが HAM で障害される腸腰筋も萎縮が顕著であった。HAM はほとんどの患者で腸腰筋が障害されているという我々の結果に合致する物の、重度の傍脊柱筋の筋障害は HAM の患者にも認められうることも考えられ、筋原性疾患を示唆する所見とするにはやはり傍脊柱筋の免疫染色による検討が必要であると考えられた。

2年目には疫学的な観点からも筋疾患の存在を検討した。そのために、当院に炎症性筋疾患で入院した連続症例について検討した。三つの炎症性筋疾患、多発筋炎 (PM)、皮膚筋炎 (DM)、封入体筋炎 (IBM) について入院の割合は PM が 26 例、DM が 40 例、IBM が 23 例であった。これら 3 つの炎症性疾患について HTLV-1 の陽性率を調査したところ、いずれも 20% をこえる陽性率で、加えて、感染例と非感染例では進行が遅くなる等の臨床経過の違いが示された。われわれは封入体筋炎における HTLV-1 感染率が高いことを以前報告しており、今回の疫学的調査でも感染率が高いことが明らかとなったことをうけ、封入体筋炎に比較的特異的な抗体とされる NT5C1A 抗体が HTLV-1 感染に関連しているか検討した。

その結果、封入体筋炎全体における NT5C1A 抗体の陽性率は既報告と同様に高く 70% 前後であり既報告通り、本抗体が IBM に比較的得意度が高いことが確認された。次に、この抗体が HTLV-1 との関連があるか確認するために各々の筋炎において、本抗体と HTLV-1 の感染について検討した。結果としては HTLV-1 感染と同抗体陽性の関連は IBM において負の相関を認めた。PM では HTLV-1 との関連は認められなかった。このことから、HTLV-1 が IBM に与える影響は、NT5C1A 抗体の関与する病態機序とは異なる機序と考えられた。

2年間の研究結果から、①疫学的には炎症性筋疾患には HTLV-1 感染者が多いことが確認され、封入体筋炎では特に HTLV-1 感染者が高いことが確認された。②HTLV-1 の感染は封入体筋炎を含め炎症性筋炎の臨床経過に影響を与えていることが明らかとなった。この影響は封入体筋炎では経過が早くなり、多発筋炎ではゆっくり進行させるという全く反対の効果が認められ、単純に炎症がひどくなるということではないと推察された。③また、HTLV-1 感染による封入体筋炎の発症機序は NT5C1A 抗体の発生機序と関係していないことが明らかとなった。④HTLV-1 関連脊髄症に認められる筋炎は免疫染色で HLA-ABC

の発現が亢進したり、CD4, CD8 リンパ球を中心とする炎症であり、免疫介在性の筋炎であることがあきらかとなった。⑤HTLV-1 関連の筋炎の独立した臨床症状ははっきりしないが、腸腰筋が障害されていない HAM の場合は傍脊柱筋を含む近位筋の萎縮が筋炎を示唆する可能性があると考えられた。

疫学的に HTLV-1 に感染している筋炎が多いことが判明したが、HAM の臨床症状が近位筋障害を中心とするため、HTLV-1 関連筋疾患を臨床的に分離するのは困難であった。しかし、HAM と診断されている患者において免疫介在性筋炎を合併している例が存在することが明らかとなり、今後、HAM における筋障害の病理学的検討が必要である。

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痙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。患者の日常生活に沿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ため、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まで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家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た。

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、運動障害度の評価に関しては、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にした新規治療法の臨床治験も始まっており、治験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 の臨床治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、患者の不利益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 診療の理解に必要な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
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

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 排出障害に対する治療 20
 - e. 下肢の痙性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の臨床治験状況 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%) であると考えられている。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されている。この研究では陽性者

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。