

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 高浸淫地域の南九州では 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、気管支肺胞症、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。

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。

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）、ウエスタンブロット（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い切れない。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。

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 患者では健常 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。

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 クロナリティ) 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ンパターンを示す。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、大腿部や腰帯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

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、両足クローヌスも出現しやすい。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みられる。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

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、頻尿、切迫性尿失禁、排尿困難など蓄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速いことが多く、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 でみられるフラワー細胞はまれで、典型的なフラワー細胞の出現は ATL の合併を考える必要がある。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ことが多い（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

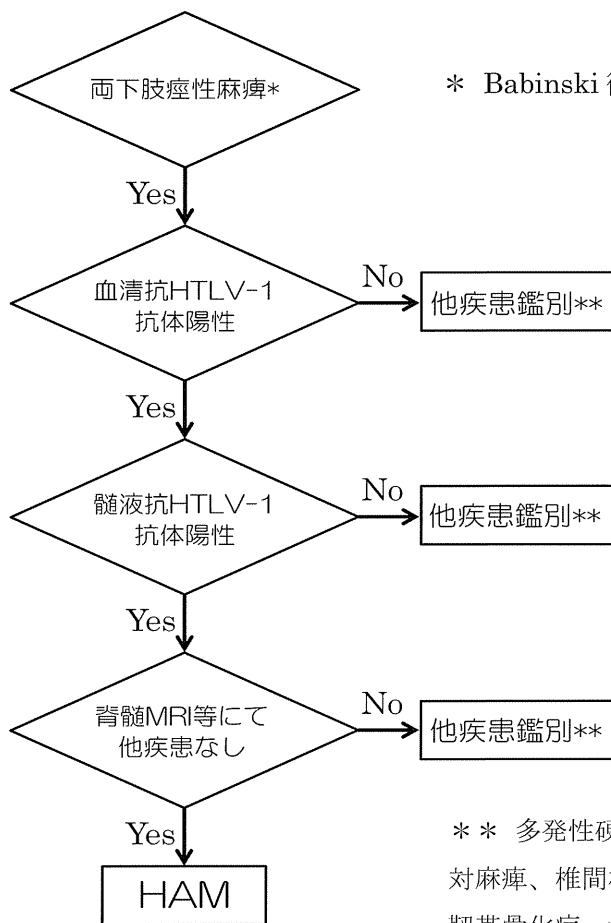
(遺伝性痙性脊髄麻痺、他の脊髄炎、圧迫性脊髄障害、脊髄腫瘍、多発性硬化症、視神経脊髄炎、亜急性連合性脊髄変性症、脊髄小脳変性症、スモンなど)

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、両下肢痙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。



* Babinski 徴候がほぼ必発である

** 多発性硬化症、視神経脊髄炎、家族性痙性対麻痺、椎間板ヘルニア、脊柱管狭窄症、後縦靱帯骨化症、サルコイドーシス、脊髄 AVM、膠原病、その他のウイルス性脊髄炎など

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 の特異皮疹や局所リンパ節腫大、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)。

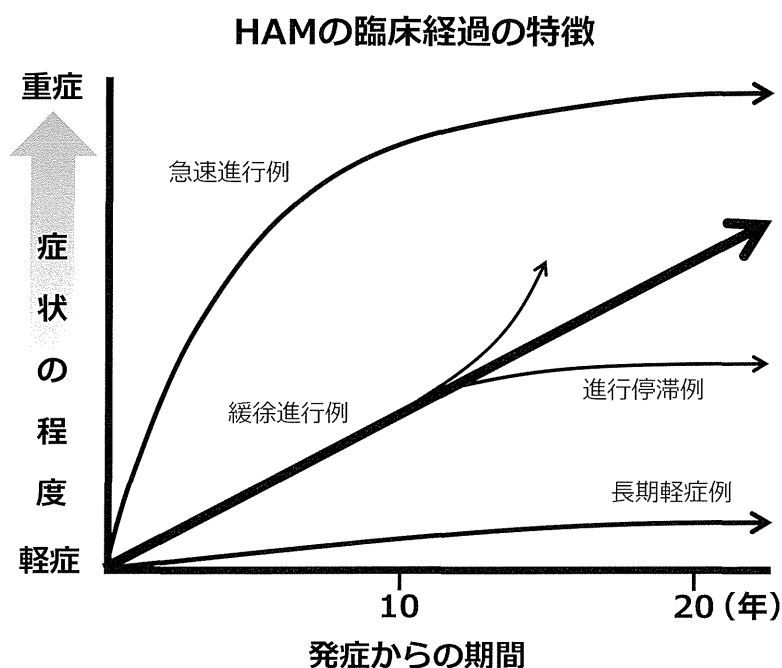
第4章 HAMの経過・バイオマーカー

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患者を診療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%（ペルー）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患者の疫学的解析によると、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

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ェーマにして示す。



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

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本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研究で検討し、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⁶⁾。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-Vil M, Signate A, Bonnan M, Chalon A, Magnani L, Cesaire R, and Smadja D. Natural history of HAUMAN T-lymphotropic virus 1-associated myelopathy: A 14-year follow-up study. *Arch. Neurol.* 63, 1560-1566, 2006.
- 2) Martin 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, Verdonck 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-I-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：山野嘉久）」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-Vil 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.

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、脊髄組織の損傷は炎症に起因しており、また臨床的な進行度（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、その中では後述のようにプレドニゾン内服治療による奏率が最も高い。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。サラゾスルファピリジン、エリスロマイシン、フォスフォマイシン、ミゾリビ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、瘻性による歩行障害の改善のためにエペ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を使用した治験が行われたが、ウイルス量の低下は認められなかった。

鹿児島大学での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、エペリゾン塩酸塩であった。ついで、リンパ球除去、プラズマフェレーシス、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、ビタミンC、サラゾスルファピリジン等が使用されてきた。

治療法	投与方法	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	10~80mg/day	連日or隔日/1~3ヶ月	247	78.1%	63.0%
	2) 大量点滴投与	500~1000mg/day	1~3日	14	78.6	50
		50~70mg/day	1~5回	5	80	40
2	血液浄化療法					
	1) リンパ球除去術	約1X10 ⁹ 個/回	3~6回	9	77.8	44.4
	2) プラズマフェリシス	1回1.5~2.0L	4~6回	7	42.9	42.9
3	インターフェロンα					
	1) 筋注	300万U/day	30日	32	62.5	21.9
	2) 吸入	100万U/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	4日or5日投与後 2日休薬×4週	89	58.4	13.4
6	ベントキシフィリン	300mg/day	2~4週	5	60	20
7	エリスロマイシン	600mg/day	1~3ヶ月	25	48	16
8	サラソスルファピリジン	1000~1500mg/day	1~3ヶ月	24	50	12.5
9	ミゾリピン	100~150mg/day	1~3ヶ月	17	47.1	11.8
10	フォスフォマイシン	4g静注/day その後2g経口/day	2週間 2週間	14	78.6	7.1
11	TRH	2g静注/day	5日間	16	56.3	6.3
12	グリセオール	400~600mg/day	3~5日間	3	66.7	0
13	ヒト免疫グロブリン	2.5~5g/day	1~3日間	3	33.3	0
14	ダナゾール	200~300mg/day	4~6週間	2	0	0
15	エペリゾン塩酸塩	100~150mg/day	4~6週間	6	100	50
16	AZT+3TC	(AZT)400 (3TC)300mg/day	4~12週間	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¹⁻⁵⁾。最初の報告では、4例に経口プレドニゾロン 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¹⁾。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ロン 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³⁾。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ロン (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³⁾。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を有することが多施設で示されている。HAMでのプレドニゾロン内服では、髄

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こる副作用として、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・休薬による副腎不全も重要である。

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

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⁶⁾。

c. その他の治療法

① サラゾスルファピリジン

HAM でのサラゾ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。サラゾスルファピリジン(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、比較的安全に使用できると思われる⁷⁾。

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、多彩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

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。

- ・塩酸プロピペリン（バップフォー®）（10 mg） 1～2錠分 1食後
- ・イミダフェナシン（ウリトス®、ステーブラ®）（0.1 mg） 2～4錠分 2食後
- ・コハク酸ソリフェナシン（ベシケア®）（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（ポラキス®）（1 mg） 6～9錠分 3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。

- ・ミラベグロン（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。

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

- ・ウラピジル（エブランチル®）（15 mg） 2～4 錠分 2 食後
- ・ナフトピジル（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。コリン作動性クリ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のも多く、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®）投与が有効な場合がある。

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

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、継続的なリ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リ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）、骨盤周囲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）