

総論 HTLV-1 関連疾患

## HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の発症メカニズム

山内 淳司\*1 山野 嘉久\*1,2

## はじめに

HTLV-1 感染者の一部(約0.3%)に発症する HTLV-1 関連脊髄症(HTLV-1 associated myelopathy: HAM)は、いまだ治療法の確立されていない神経難病である。HAMでは、胸髄を中心とする脊髄の慢性炎症によって神経組織が破壊されることにより、両下肢の痙性麻痺や膀胱直腸障害などの神経症状を呈する。HAMの発症メカニズムは十分には解明されていないが、HTLV-1 感染細胞の異常と、それに起因する過剰な免疫応答によって惹起される脊髄の慢性炎症が、HAMの主病態と考えられている。本稿では、HAMの病態と臨床的特徴について概説する。

## HAMの病態

## 1. HAMの脊髄病変

HTLV-1は主にCD4陽性のヘルパー T細胞(Th)に感染しており、神経細胞やグリア細胞への感染は証明されていない。HAMの脊髄病変には、CD4<sup>+</sup>T細胞、CD8<sup>+</sup>T細胞およびマクロファージを主体とする炎症細胞が浸潤している<sup>1)</sup>。浸潤したCD4<sup>+</sup>T細胞の一部はウイルス蛋白を発現しており、またCD8<sup>+</sup>T細胞は末梢血中よりも著しく高い割合でHTLV-1特異的な細胞障害性T細胞を含んでいる<sup>2)</sup>。このように、脊髄に浸潤したHTLV-1感染細胞のウイルス発現と感染細胞に対する強い免疫応答によって、慢性炎症が惹起されることにより神経組織が破壊されることが、HAMの主要な病態と考

えられている。

## 2. HAMにおけるHTLV-1感染細胞の異常

HTLV-1はCD4<sup>+</sup>T細胞の中でも特にケモカイン受容体CCR4陽性のT細胞に感染している。Th細胞は、Th1, Th2, Th17, 制御性T細胞(Treg)などの機能の異なるサブセットに分類され、通常CCR4<sup>+</sup>T細胞は、免疫応答を抑制するTregを多く含んでいる。しかし、HAM患者のCCR4<sup>+</sup>T細胞はTreg機能が乏しく、むしろ細胞性免疫応答を促進するTh1様の細胞が増加しており、Th1の特徴である転写因子T-bet、ケモカイン受容体CXCR3および炎症性サイトカインinterferon-gamma (IFN- $\gamma$ )を高率に発現している<sup>3)</sup>。ウイルス蛋白であるTaxはTh1のマスター転写因子であるT-betの遺伝子発現を活性化し、IFN- $\gamma$ 発現などTh1様細胞への分化を誘導し、一方でTregの誘導に重要なtransforming growth factor-beta(TGF- $\beta$ )の細胞内シグナル経路を抑制し、Tregへの分化を阻害する<sup>4)</sup>。すなわち、HTLV-1は感染細胞をTh1様の炎症促進的な細胞に変化させることにより、HAMの病態形成に関与していると考えられる。

## 3. HAMの脊髄炎症の慢性化機構

HAM患者の脊髄病変部には、HTLV-1感染細胞を含む炎症細胞が血管周囲に浸潤している。なぜHTLV-1感染細胞が脊髄に好んで浸潤するのかは明らかになっていないが、サイトカイン・ケモカインを介した炎症ループが、慢性的な炎症細胞浸潤に重要であることが報告されている<sup>5)</sup>。すなわち、脊髄に浸潤したHTLV-1感染細胞はウイルス蛋白Taxの発現などを介してINF- $\gamma$ を産生し、INF- $\gamma$ はアストロサイトを刺激して、ケモカインCXCL10の産生を誘導する。CXCL10はTh1特異的ケモカイン

やまうち じゅんじ, やまの よしひさ

\*1 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター

〒216-8512 神奈川県川崎市宮前区菅生2-16-1

E-mail address: junji.yamauchi@marianna-u.ac.jp

\*2 聖マリアンナ医科大学内科学脳神経内科

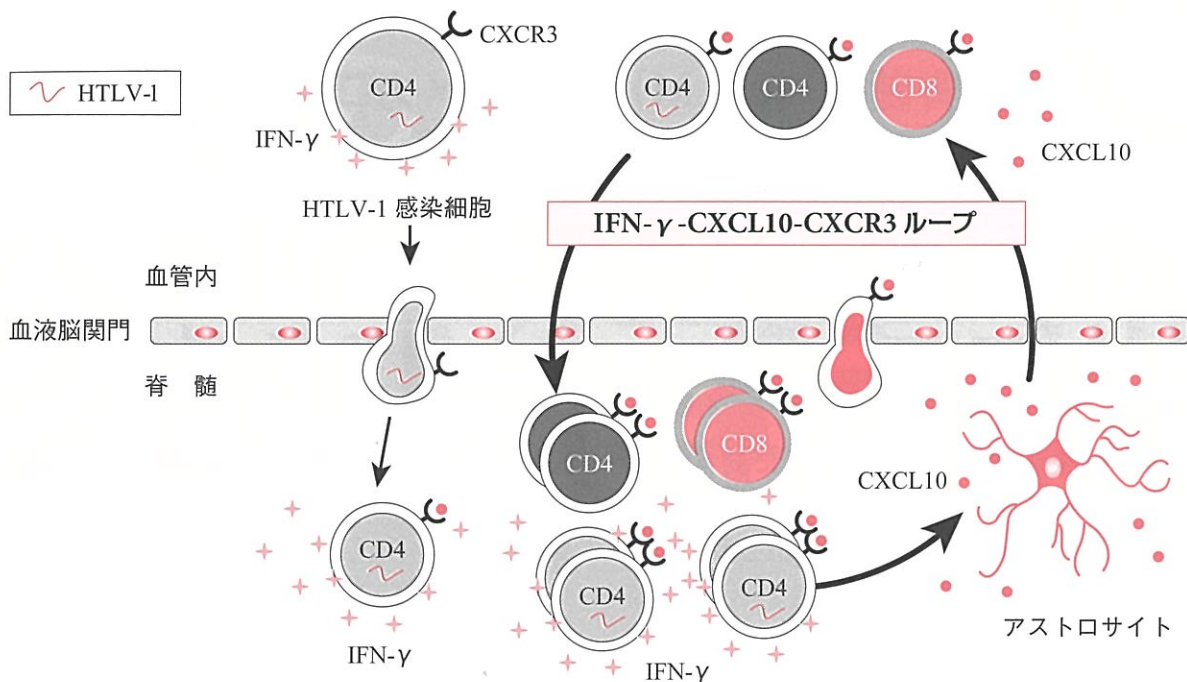


図 HAMの脊髄炎症の慢性化機構(Banghamら, 2015)<sup>6)</sup>

表1 HAM診断基準(Coler-Reillyら, 2016)<sup>8)</sup>

**a. 主要事項(下記の1~3をすべて満たすものを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. ほかの脊髄疾患を除外できる(遺伝性痙性脊髄麻痺, ほかの脊髄炎, 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, 数週間から数カ月で急速に進行する例がある。
- ・感覚障害は軽度であることが多く, しびれ感や痛みなど自覚的な症状が主体となる。
- ・直腸膀胱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, 病的反射が陽性となることがある。

ン受容体であるCXCR3に対するリガンドであり, HTLV-1感染細胞やHTLV-1特異的細胞障害性T細胞を含む炎症細胞の脊髄への遊走を促進する。脊髄に浸潤した炎症細胞はIFN-γを産生し, さらに炎症細胞の遊走を促進する。このような炎症のポジティブフィードバックループ(IFN-γ-CXCL10-CXCR3ループ)が, 病変の形成・維持に重要な役割を果たしていると考えられる(図)<sup>6)</sup>。

**HAMの臨床的特徴**

HTLV-1の感染経路には垂直感染と水平感染があるが, HAMはどちらの感染経路でも発症する。平均発症年齢は40代であるが, 10代や高齢で発症する場合もある。女性に多く, 男女比は1:3である。主に胸髄が傷害されるため, 下肢の運動および感覚の障害, 膀胱・直腸障害, 自律神経障害などの神経症状を呈する。

HAM患者の下肢の運動障害(痙性対麻痺)は緩徐進行性のことが多く、歩行時の違和感、つまずきやすいなどの症状から始まる。進行すると、自立歩行が困難になり、重症例では寝たきり状態に至ることもある。発症から片手杖歩行に至る期間の中央値は9年、両手杖歩行は14年、歩行不能は18年と報告されている<sup>7)</sup>。一方で、発症後2年以内に杖が必要になるような急速進行例や、症状がほとんど悪化しない進行停滞例も存在する。また、下肢のしびれや疼痛、温痛覚の低下などの感覚障害を認めるが、症状は下肢の遠位に強く、境界は不明瞭であることが多い。神経因性膀胱による頻尿や尿失禁、排出障害を認め、尿道カテーテル管理が必要になる場合もある。また、便秘も高頻度に合併する。自律神経障害として、下半身の発汗障害やインポテンツを認める場合もある。

### HAMの診断と評価

HAMの診断には、厚生労働省研究班診断基準(表1)<sup>8)</sup>が用いられる。両下肢の痙性麻痺、血清および髄液中の抗HTLV-1抗体の存在に加え、MRIなどでほかの脊髄疾患を除外することによって診断される。下肢運動障害の重症度評価には、納の運動障害重症度(表2)<sup>8)</sup>が用いられる。HAMの症状は緩徐進行性であることが多いが、個人差が大きいいため、運動障害の重症度だけではなく疾患活動性を評価することが、予後の予測と治療法の選択に重要である。疾患活動性は、歩行障害の進行速度と髄液ネオプテリンまたはCXCL10の濃度(いずれも保険

適用外、聖マリアンナ医科大学難病治療研究センターに測定依頼可能[http://nanchiken.jp/ham/]を用いて、高・中・低の3段階で評価する(表3)<sup>8,9)</sup>。疾患活動性が高いほど、歩行障害の進行が急速で、長期の機能予後も不良である<sup>10)</sup>。

### おわりに

HAMの病態はいまだ不明な点が多いが、HTLV-1によって引き起こされる感染細胞の異常と、脊髄傷害のメカニズムが徐々に明らかになりつ

表2 納の運動障害重症度(Coler-Reillyら, 2016)<sup>8)</sup>

重症度	運動機能
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	階段昇降に手すりが必要
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以上可能
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, 四つばい移動可
10	四つばい移動不能, 両手による移動可
11	自力では移動不能, 寝返り可
12	寝返り不可能
13	足の指も動かせない

表3 HAMの疾患活動性分類基準(Coler-Reillyら, 2016)<sup>8)</sup>

疾患活動性	発症様式	髄液バイオマーカー	
		ネオプテリン (pmol/mL)	CXCL10 (pg/mL)
高	急速進行例: 運動障害発現から2年以内にOMDS 5以上	44以上	4,400以上
中	緩徐進行例: 急速進行群, 進行停滞群のいずれにも該当せず	6~43	320~4,399
低	進行停滞例: 運動障害発現から10年でOMDS 3以下	5以下	320未満

納の運動障害重症度(OMDS)3: かけ足不能

納の運動障害重症度(OMDS)5: 片手によるつたい歩き

ネオプテリン(pmol/mL): エスアールエル社において測定された値に基づく。

CXCL10(pg/mL): 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センターにてBD社 cytometric bead arrayを用いた測定値に基づく。

つある。しかしながら、HAMに有効な治療法は現在のところ確立できておらず、さらなる病態解明と治療法の開発が必要である。

## 文献

- 1) Izumo S, Umehara F, Osame M: HTLV-1-associated myelopathy. *Neuropathology* **20**(Suppl) : S65-S68, 2000
- 2) Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, et al: Visualization of HTLV-1-Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *J Neuropathol Exp Neurol* **74**:2-14, 2015
- 3) Araya N, Sato T, Ando H, et al : HTLV-1 induces a Th1-like state in CD4<sup>+</sup>CCR4<sup>+</sup>T cells. *J Clin Invest* **124** : 3431-3442, 2014
- 4) Grant C, Oh U, Yao K, et al : Dysregulation of TGF-beta signaling and regulatory and effector T-cell function in virus-induced neuroinflammatory disease. *Blood* **111** : 5601-5609, 2008
- 5) Ando H, Sato T, Tomaru U, et al : Positive feedback loop via astrocytes causes chronic inflammation in virus-associated myelopathy. *Brain* **136** : 2876-2887, 2013
- 6) Bangham CRM, Araujo A, Yamano Y, et al : HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Nat Rev Dis Primer* **1** : 15012, 2015
- 7) Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Suzuki H, et al : Nation-wide epidemiological study of Japanese patients with rare viral myelopathy using novel registration system (HAM-net). *Orphanet J Rare Dis* **11** : 69, 2016
- 8) 厚生労働省「HAMならびにHTLV-1陽性難治性疾患に関する国際的な総意形成を踏まえた診療ガイドラインの作成」研究班, 「HTLV-1関連脊髄症(HAM)診療ガイドライン2019」作成委員会編: HTLV-1関連脊髄症(HAM)診療ガイドライン2019, 南江堂, 東京, 2019
- 9) Sato T, Yagishita N, Tamaki K, et al : Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. *Front Microbiol* **9** : 1651, 2018
- 10) Yamauchi J, Sato T, Yagishita N, et al: Use of cerebrospinal fluid CXCL10 and neopterin as biomarkers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis treated with steroids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **91** : 321-323, 2020

\* \* \*