

＜シンポジウム 20—2＞難治性神経感染症 update

HAM スペクトラム

久保田龍二

(臨床神経 2011;51:1044-1046)

Key words : HTLV-I, HAM, プロウイルス量, 細胞傷害性Tリンパ球, bystander damage

はじめに

HTLV-I 関連脊髄症 (HAM) は, HTLV-I 感染者の約 300 人に 1 人発症する慢性の脊髄炎である。臨床的に両下肢痙性麻痺, 排尿排便障害, 両下肢の感覚障害を主徴とし, 血清および髄液中の抗 HTLV-I 抗体が陽性である¹⁾。HTLV-I 感染経路は, 感染細胞をふくむ母乳を介した母児感染が主であり, 一部性交渉によるものもある。今まで IFN- α やステロイドなどの炎症をおさえる種々の治療法が試され一定の効果をみとめるものの, 根治療法は未だ確立していない。本稿では, HAM の地理的広がり, 臨床像の広がり, および発症機序とそれに基づく治療戦略につき述べる。

1. 全国 HTLV-I 感染疫学調査と全国 HAM 疫学調査

HTLV-I 感染症は, 1990 年の厚生省疫学グループの報告で, 日本の感染者は約 120 万人いるが今後感染者は減り続け, いずれは日本から消えてなくなるだろう, したがって全国一律の検査や対策は必要ないと報告され, 全国的な対策はおこなわれなかった。しかし, 2007 年の全国疫学調査では 108 万人の感染者があり, ほとんど減っていないこと, また関東や中部地方などの都市部では増加していることが報告された。2008 年第 3 次 HAM 全国疫学調査では, アンケート結果より推定される 2008 年の全国 HAM 患者数は約 3,600 人であり, 九州に次いで関東, 近畿地方で患者が多かった。また, 1995 年以降は全国で年間平均約 140 人の新規 HAM 患者が発症していると推定された。このように HTLV-I 感染者および HAM 患者数は減ってはみならず, 都市部ではむしろ増大傾向を示した。これらの報告を受け, 2011 年より, HTLV-I 母児感染の予防と, 新規治療開発に重点を置いた厚生労働省による HTLV-I 総合対策が始まった。長崎県で先行している HTLV-I 陽性母親からの新生児の人工栄養哺育の介入試験では, 新生児 HTLV-I 感染率は 20.3% から 2.5% に激減している。

2. HAM の臨床像の広がり

HAM の病巣の特徴は, 血管周囲の単核球浸潤による炎症

である。病巣分布は下部胸髄が中心であるが, 頸髄や腰髄にも炎症像が広がり, 全脊髄に病巣が広がる例も存在する。Aye らは, HAM 剖検例の脳脊髄の炎症細胞の分布を組織学的に検討し, 頸髄, 胸髄, 腰髄だけでなく, 大脳の皮質および白質にわたり, 広範囲に炎症が広がっていることを報告している²⁾。MRI 所見では, 急性期の胸腰髄の腫大および T₂ 高信号が, 慢性期の胸腰髄の萎縮が報告されていたが, 梅原らは頸髄で脊髄腫大や T₂ 高信号などの MRI 所見をともなった HAM の一群を報告している³⁾。HAM の臨床経過は, ほとんどの症例は緩徐進行性であるが, 数週間~1, 2 カ月で比較的急速に進行する例も存在する。われわれは 2 回の増悪および寛解を示し頸髄に T₂ 高信号を示した多発性硬化症との鑑別が困難であった症例を報告している⁴⁾。この症例では, 増悪前後で末梢血中の HTLV-I プロウイルス量は 6.1 倍増加しているのに加え, 髄液中では 11.0 倍増加し, 増悪時には末梢血中プロウイルス量の約 10.5 倍におよぶ髄液中プロウイルス量を示した。さらに, 増悪は多発性硬化症の数日間での悪化にくらべ, 1~2 週間と長いことから, HAM の診断にいたった。HTLV-I キャリアとくらべ, HAM では末梢血プロウイルス量が約 10 倍高く, HAM 発症の最大のリスクと考えられており⁵⁾, HAM の症状の増悪期には, 髄液中および末梢血中でウイルス量が増加している傾向がある⁶⁾。一方, HTLV-I 関連疾患の広がりとしては, HTLV-I は ATL (白血病), HAM だけでなく, 多臓器にわたり炎症性疾患を発症する。HTLV-I 関連ぶどう膜炎 (HAU), HTLV-I 関連関節症 (HAAP), HTLV-I 関連気管枝肺炎 (HAB) などに加え, Sjögren 症候群, 筋炎, 皮膚炎などとの関連も報告されている。HAM における他臓器の HTLV-I 関連疾患の合併を検討すると, HAB 80%, Sjögren 症候群 25%, HAAP 17%, HAU 8% と高率に他臓器の HTLV-I 関連炎症性疾患の合併が観察される⁷⁾。

3. HAM の発症機序と治療戦略

HTLV-I は, 成体内では主に CD4 陽性細胞に感染し, 血流に乗って全身を循環している。通常末梢血中ではウイルス蛋白はほとんど検出されないが, HAM の脊髄の血管周囲では, CD4 陽性細胞の一部にウイルス mRNA が発現しており, 感染細胞の浸潤がみとめられた⁸⁾。われわれは, 脊髄内に多数の

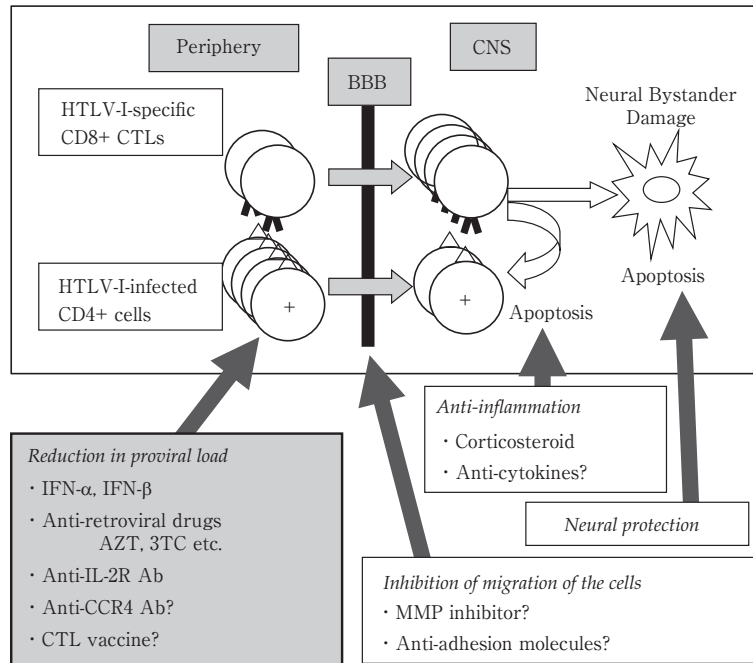


Fig. 1 HAM の発症機序と治療戦略.

HAM では、HTLV-I プロウイルス量の増大が最大の発症リスクである。HAM の脊髄では、末梢血中から HTLV-I 感染細胞と HTLV-I 特異的 CTL が中枢神経系へ浸潤し、炎症の結果として周囲の神経系細胞の障害 (neural bystander damage) が起こっていると考えられる。HTLV-I 感染細胞を有効に排除する新規治療法が望まれる。

HTLV-I 特異的細胞傷害性 T リンパ球 (CTL) の浸潤をみると、その周囲の CD4 陽性細胞、マクロファージならびにオリゴデンドロサイトにアポトーシスをみとめた。HTLV-I ウイルス蛋白は神経系細胞では検出されず、浸潤 CD4 陽性細胞にのみ検出された。以上より、HAM の脊髄では、末梢血より HTLV-I 感染リンパ球と HTLV-I 特異的 CTL が組織へ浸潤して炎症をおこし、周囲の神経系細胞が障害を受ける bystander damage が起こっていると考えられた。さらに、われわれは HTLV-I 関連肺疾患においても、感染細胞と HTLV-I 特異的 CTL の肺への集積を観察している。このように臓器特異的細胞に感染することなしに、末梢血中の HTLV-I 感染細胞および HTLV-I 特異的 CTL の浸潤により臓器に炎症をおこし、周囲の組織破壊をきたす bystander damage モデルは、HTLV-I が同一個体の中で、多数の臓器に炎症性疾患をおこしうることを説明できると考えている。この発症モデルにしたがえば、炎症のイニシエーターである HTLV-I 感染細胞の生体内からの除去が HAM の治療にもっとも重要な根本治療となりえる。また、臓器へ感染細胞の浸潤を抑制できれば HAM および HTLV-I 関連炎症性疾患の治療となりえる (Fig. 1)。

おわりに

HTLV-I 感染者および HAM 患者は減少していない。HAM の炎症は、全脊髄および脳にも広がっており、HAM は他の

HTLV-I 関連炎症性疾患の合併が多い。新規 HAM の発症予防には、HTLV-I 感染の主な経路である母子感染を遮断することがもっとも重要である。また、HAM の治療には HTLV-I 感染細胞を減少させることが第一であり、感染細胞に対する標的治療または薬物療法の開発が急務である。

文 献

- 1) Osame M, Matsumoto M, Usuku K, et al. Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to human T-lymphotropic virus type I and adult T-cell leukemialike cells. *Ann Neurol* 1987;21:117-122.
- 2) Aye MM, Matsuoka E, Moritoyo T, et al. Histopathological analysis of four autopsy cases of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: inflammatory changes occur simultaneously in the entire central nervous system. *Acta Neuropathol* 2000;100:245-252.
- 3) Umehara F, Nagatomo S, Yoshishige K, et al. Chronic progressive cervical myelopathy with HTLV-I infection: Variant form of HAM/TSP? *Neurology* 2004;63:1276-1280.
- 4) Hayashi D, Kubota R, Takenouchi N, et al. Accumulation of human T-lymphotropic virus type I (HTLV-I)-infected cells in the cerebrospinal fluid during the exacerbation of HTLV-I-associated myelopathy. *J Neurovirol* 2008;14:459-463.
- 5) Nagai M, Usuku K, Matsumoto W, et al. Analysis of

- HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol* 1998;4: 586-593.
- 6) Takenouchi N, Yamano Y, Usuku K, et al. Usefulness of proviral load measurement for monitoring of disease activity in individual patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paresis. *J Neurovirol* 2003;9:29-35.
- 7) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al. HTLV-I-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1995;1:50-61.
- 8) Moritoyo T, Reinhart TA, Moritoyo H, et al. Human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy and tax gene expression in CD4 + T lymphocytes. *Ann Neurol* 1996;40:84-90.

Abstract

Clinical diversity of HAM/TSP

Ryuji Kubota, M.D.

Center for Chronic Viral Diseases, Kagoshima University

HTLV-I is a human retrovirus and causes adult T cell leukemia and several inflammatory diseases such as HAM/TSP. The infection occurs via HTLV-I-infected cells and the main transmission route is mother-to-child infection via breast-feeding. In Japan, total numbers of HTLV-I carriers and HAM/TSP patients are recently estimated to be 1.08 million and 3,600, respectively, which exhibit no reduction in numbers. Although the main lesion is in the thoracic cord of patients with HAM/TSP, the inflammatory regions characterized by mononuclear cells infiltration are disseminated throughout the central nervous system (CNS). The patients show higher proviral load compared to the carriers and are frequently complicated with HTLV-I-associated inflammatory diseases in other organs, including uveitis, bronchoalveolitis, arthritis, and Sjögren syndrome. Pathologically, HTLV-I-infected lymphocytes and HTLV-I-specific cytotoxic T lymphocytes infiltrate the CNS from the peripheral blood and induce an inflammation without HTLV-I infection of CNS resident cells, leading to bystander damage in the resident cells. Inhibition of mother-to-child infection via breast-feeding is most important to prevent HTLV-I spread and a treatment to eliminate HTLV-I-infected cells should urgently be established.

(*Clin Neurol* 2011;51:1044-1046)

Key words: HTLV-I, HAM/TSP, proviral load, cytotoxic T lymphocyte, bystander damage
