

HTLV-I-associated Myelopathy (HAM) の分子病理 Molecular Pathology of HTLV-I-associated Myelopathy (HAM)

出雲周二

Shuji IZUMO

鹿児島大学医学部附属難治性ウイルス疾患研究センター
分子病理・遺伝子疫学研究分野

Division of Molecular Pathology and Genetic Epidemiology,
Center for Chronic Viral Diseases, Faculty of Medicine,
Kagoshima University

はじめに

1986年、納らは成人 T 細胞性白血病 (ATL) の原因ウイルス human T lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) のキャリアーに慢性の痙性脊髄麻痺を示す一群があることを見だし、HTLV-I-associated myelopathy (HAM) の疾患名で新しい疾患単位を提唱した¹⁾。鹿児島から世界に向けて発信された新しい疾患概念である。一方でカリブ海、コロンビアなどで「熱帯性痙性麻痺」Tropical spastic paraparesis (TSP) として疾患概念が形成されつつあった患者の一部が HTLV-I 感染と関連していたことが明らかとなり、HAM/TSP としてその疾患概念が確立した。以来15年が経過したが、鹿児島大学では第3内科、難治性ウイルス疾患研究センターを中心に臨床像、病理像の確立とともに、近年の分子生物学、免疫学の発展を背景に発症病態の分子機構について解析がすすめられた。ここではHAMの概略と発症病態、そして治療についてこれまでに蓄積された知見を紹介する。

1. HAM の疫学と臨床像

疫学：

患者の分布は西日本を中心に広がっており、特に九州・四国、沖縄に多く、1998年3月の全国調査では1,422名の患者が確認されている。また、日本ではキャリアーの1,000人に1人の割合で HAM 患者が存在すると報告されている。世界的にみても、HTLV-I キャリアー、ATL の分布と一致してカリブ海沿岸諸国、南アメリカ、アフリカ、南インド、イラン内陸部などに患者の集積が確認されており、それらの地域からの移民を介して、ヨーロッパ諸国、アメリカ合衆国など、世界的に患者の存在が報告されている。HTLV-I の感染経路として、主として母乳を介する母子間垂直感染と、輸血、性交渉による水平感染が知られているが、そのいずれでも発症し、輸血後数週間で発症した例もある。感染成立後長期のキャリアー状態を経て発症する ATL とは異なっている。輸血後発症する HAM の存在の指摘により²⁾、1986年11月より日赤の献血に抗 HTLV-I 抗体のスクリーニングが開始され、以後、輸血後発症がなくなった。発症は中年以降の成人が多いが、

10代、あるいはそれ以前の発症と考えられる例もある。男女比は1:2.3程度と、女性に多く、男性に多いATLと対照的である³⁾。

臨床像³⁾：

臨床症状は緩徐進行性の両下肢痙性不全麻痺で、両下肢の筋力低下と痙性による歩行障害を示す。膝蓋腱反射、アキレス腱反射は亢進し、明瞭なバビンスキー徴候がみられる。通常、両上肢は筋力低下などの自覚症状を欠いているが、深部腱反射は亢進していることが多い。感覚障害は運動障害に比して軽度にとどまる例が多く、しびれ感や痛みなど、自覚的なものが多い。一方、自律神経症状は高率にみられ、特に、排尿困難、頻尿、便秘などの膀胱直腸障害は病初期よりみられ、主訴となることも多い。その他、進行例では下半身の発汗障害、起立性低血圧、インポテンツなども認められる。これらの症状はいずれも脊髄の傷害を示唆するものであり、HAMの中核症状となっている。それに加え、手指振戦、運動失調、眼球運動障害、あるいは軽度の痴呆を示し、病巣の広がりや想定される例もある。しかし、そのような症例でも中核症状としての両下肢痙性不全麻痺は共通に認められる。

検査所見：

抗HTLV-I抗体は血清、髄液共に陽性で、診断上重要である。健常キャリアーやATL患者に比して高値のことが多い。末梢血所見では、白血球数は軽度減少する傾向にあり、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。髄液では軽度の蛋白、細胞数の増加がみられ、核の分葉化したリンパ球がみられる例もある。髄液ネオプテリンは高く、活動性炎症を反映していると考えられ、その変動は病勢の把握に重要である³⁾。

画像診断では脊髄に局所的な病変を指摘できる例はほとんどない。長期経過例で胸髄全体が萎縮している。頭部MRIで大脳白質や橋にT2強調画像で強信号域が散在してみられる例がある。電気生理学的には下肢SEPでの中樞伝導障害の所見、傍脊柱筋の針筋電図で軽度の脱神経所見がみられ、特徴的である。

2. HAMの病理と発症病態の分子機構

HAMの病理所見として、慢性炎症過程が脊髄、特に胸髄中・下部に強調されて起こっていることが明らかになっている。病理組織像は小血管周囲から脊髄実質に浸潤するT細胞主体の炎症細胞浸潤で、周囲の脊髄実質、すなわち、髄鞘や軸索の変性脱落を伴っている⁴⁾。炎症が終息した部では強いグリオシスと血管周囲の線維性肥厚が見られる。炎症病巣の分布は特徴的で、臨床所見の特徴とよく一致している⁵⁾。炎症細胞浸潤は広く大脳を含めて全中枢神経系に広がっているが、常に脊髄中・下部に強調されており、生理的に血流の停滞しやすい部位により強い炎症が見られる⁶⁾。もう一つの特徴は非常に長期間にわたって炎症が持続していることで、にもかかわらず組織の破壊は徐々にしか進んでいないように思われる。HTLV-Iのプロウイルスは炎症細胞浸潤の程度に比例して病巣に存在し、血管周囲に浸潤しているTリンパ球のみに局在している^{7,8)}、すなわち神経細胞やグリア細胞など神経組織自体に感染しているのではなく、本来の宿主細胞であるヘルパーT細胞に感染しており、接着因子やメタロプロテイナーゼなどを介しての組織浸潤という形で脊髄に持ち込まれていることが推定される^{9,10)}。

一方、ウイルスの動態についての解析からは、HAM患者のウイルスもATLのそれと

基本的の同じウイルスであるが、HAMではHTLV-Iプロウイルス量が健常キャリアーより増加しており¹¹⁾、病勢の悪化に合わせて一過性の上昇がみられる。また、ウイルス抗原に特異的な細胞傷害性T細胞もプロウイルスの変動に連動して動いていることも明らかとなった。また、病巣でのウイルス mRNA の発現⁷⁾ や髄液リンパ球でのウイルス抗原発現が活動期の症例で認められるなど¹²⁾、ウイルスの動態とそれに対する免疫応答がHAMの病態として重要であることが明らかとなっている。我々はHAMの発症機序として、HAMで増加している感染T細胞が脊髄の血流の停滞しやすい部位に接着因子等を介して浸潤し、それを排除しようとする細胞性免疫応答に巻き込まれて周囲の髄鞘・軸索の変性破壊が起こるいわゆる by-stander 機序を想定している(図)¹³⁾。

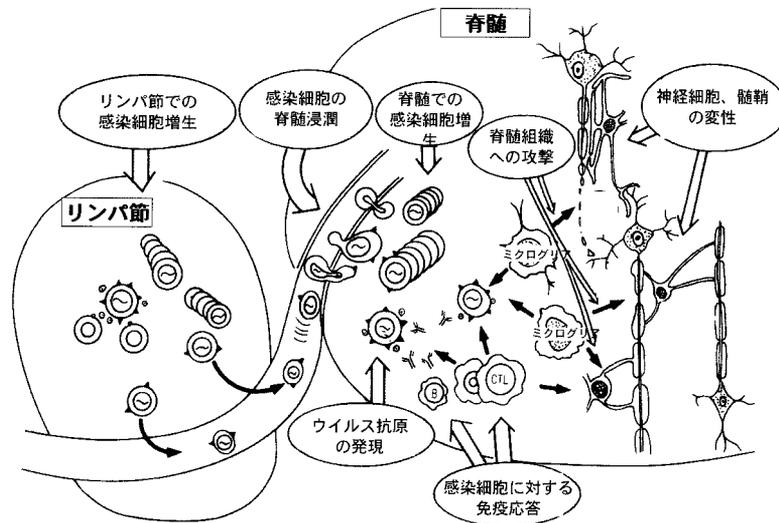


図 HAMの発生機序

一方、HAMは全国で200万人ともいわれるHTLV-Iキャリアーのごく一部にしか発症しないわけで、その発症を規定する内的外的因子についての解析もすすめられ、いくつかの因子が明らかとなった。一つは宿主免疫応答の要である組織適合抗原MHCのタイプによる発症の振り分けで、HLA A02を持つキャリアーはHAMを発症しにくく、DRB10101を持つキャリアーは発症し易いという結果が得られている¹⁴⁾。一方、ウイルス側にもHAMの発症と関連しているサブタイプがあることが明らかとなった¹⁵⁾。しかし、いずれも発症要因の一部でしかなく、さらに多数の因子が複雑に関連して発症に至るものと思われる。

3. HAMの治療

HAMの発見のきっかけはその特徴的な臨床像とともに、治療の面でもステロイド剤に反応して症状の改善が認められたことであり、当初より積極的な治療の試みがなされた。現在ではHAMの病態、発症機序の解明が進むことにより、発症病態に則した治療戦略が求められている。我々の想定する発症機序に従えば、過剰な免疫応答を制御することとともに、HTLV-Iプロウイルス量、すなわち感染T細胞の増殖を抑制する、あるいはHTLV-Iの抗原発現を抑制することを目指した抗ウイルス療法や、感染細胞の脊髄

組織への浸潤阻止，組織傷害性因子に対する抵抗性，あるいは組織修復能を高める，など，病態の各ステップをターゲットとした治療戦略が望まれる¹⁶⁾。

ステロイド療法，免疫調整療法：

鹿児島大学第3内科のHAM200例のレトロスペクティブな解析¹⁷⁾では，131名の患者にプレドニゾロンの内服が試みられ，69.5%に改善を認めている．活動期の患者ではプレドニゾロン20～30mgの确实投与で比較的是っきりした改善がみられることが多く，現在でも使いやすい薬剤である．しかしながら，副作用のため長期の連用が難しく，中止によりしばしば明らかな再燃がみられている．このような経験をふまえ，よりマイルドな，あるいは，より選択性の高い免疫調整作用を期待する治療法が試みられているが，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ロンに匹敵するほどのものではない．

インターフェロン α 療法：

種々の免疫調整療法の中で，免疫調整作用に加えて抗ウイルス効果，さらにはATL抑制を期待して，インターフェロン α (IFN- α)による治療の試みが各施設で積極的にすすめられ，さらに，多施設無作為抽出での二重盲検法による治験の結果，IFN- α 300万単位の4週間連続投与が明らかな有意差を持って有効であることが示された¹⁸⁾．この結果を踏まえ，IFN- α (HIBI)のHAMに対する効能が追加され，昨年1月より保険適用となり，選択できる治療法の幅が広がった．

抗ウイルス療法：

HAMがHTLV-Iによる感染症であるならば，HTLV-Iを抑制・排除する治療戦略は最も有効であるはずで，HAMの病態にプロウイルス量・ウイルス蛋白発現が強く関わっている事実は抗HTLV-I療法がHAMの治療として有効であることを示唆している．抗レトロウイルス剤はエイズの制圧をめざしてその開発が競われているが，HAMに対しては逆転写酵素阻害剤AZTや3TCによる治療効果の報告がみられる．HIVと異なり，HTLV-Iキャリアー生体内において逆転写酵素を使って細胞への新たな感染が高率に起こっていることは考えにくく，結果の解釈は慎重でなければならないが，このような抗ウイルス剤に的を絞った治療の試みは，ウイルス動態の解明と呼応して，今後推進されていくものと思われる．

非活動期の治療：

我々がおこなったHAM患者の長期フォロー結果では，HAM患者の約半数で運動障害度の進行はほとんどみられず³⁾，剖検所見からも発症後長期経過した例では炎症細胞浸潤に乏しい非活動性の病変で，病巣でのHTLV-Iプロウイルス量も極めて微量にとどまっている¹⁹⁾．このような患者に上述の治療法を試みても直接の臨床効果は期待できない．その意味では，活動期にいかに関与の傷害を小さくとどめるか，そして，非活動期に組織の修復をどれだけ促進できるかは患者の長期予後にとって非常に重要な点である．そのような観点での治療として分類できるものとして，高気圧酸素療法やリハビリテーションがあげられる．症状に合わせて抗痙縮剤や排尿調節剤を調整する事も大切である．さらに，神経組織保護作用，修復促進作用を持った神経成長因子などの薬剤開発がすすめられており，神経幹細胞移植など神経再生医療も遠い先の話ではなくなった．そのような観点からの治療法の開発も重要である．

4. まとめ

HAM が発見されて15年あまり、臨床の現場での認知が進み、もう、けして新しい疾患概念ではなくなった。その一方で、本症患者が地域的に偏って分布していることは鹿児島など西南日本ではごく日常的に経験する神経疾患である一方で、今まで HAM 患者の診療経験のない神経内科もあるものと思われる。しかし、人口の流動化がすすみ、HTLV-I キャリアーは全国に在住しており、HAM は全国どこにでも起こりうる疾患でもある。また、世界的にはブラジルやイラン・中東などに西南日本に匹敵するような広範囲な蔓延地域の存在が明らかとなってきた。HAM は生命予後としては悪い疾患ではないが、難治性・慢性の長期療養を強いる疾患で、社会的な対策が世界的にも重要となってきている。

参考文献

1. Osame M, Usuku K, Izumo S, et al : HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* i : 1031, 1986.
2. Osame M, Izumo S, Igata A, et al : Blood transfusion and HTLV-I associated myelopathy. *Lancet* ii : 104, 1986.
3. Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al : HTLV-I-associated myelopathy : analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J neuroViro.* 1 : 50, 1995.
4. 出雲周二 : 臨床医のための神経病理 : HAM. *CLINICAL NEUROSCIENCE*, 17: 1198, 1999.
5. Izumo S, Ijich T, Higuchi I, et al : Neuropathology of HTLV-I-associated myelopathy ; a report of two autopsy cases. *Acta Paediatr. Jpn* 34: 358, 1992.
6. 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* 100: 245, 2000.
7. Moritoyo T, Reinhart TA, Moritoyo H, et al : Human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy and tax gene expression in CD 4 + T lymphocytes. *Ann Neurol* 40: 84, 1996.
8. Matsuoka E, Takenouchi N, Hashimoto K, et al : Perivascular T cells are infected with HTLV-I in the spinal cord lesions with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis : double staining of immunohisto-chemistry and polymerase chain reaction in situ hybridization. *Acta Neuropathol*, 96: 340, 1998.
9. Umehara F, Izumo S, Takeya M, et al : Expression of adhesion molecules and monocyte chemoattractant protein 1 (MCP- 1) in the spinal cord lesions in HTLV-I-associated myelopathy. *Acta Neuropathol* 91: 343, 1996.
10. Umehara F, Okada Y, Fujimoto N, et al : Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 57: 839, 1998.
11. 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 Neuroviro* 4 : 586, 1998.
12. Moritoyo T, Izumo S, Moritoyo H, et al : Detection of human T-lymphotropic virus type I p40tax protein in cerebrospinal fluid cells from patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neuroviro* 5 : 241, 1999.
13. Ijichi S, Izumo S, Eiraku N, et al : An autoaggressive process against bystander tissues in HTLV-I-

- infected individuals : a possible pathomechanism of HAM/TSP. *Medical Hypotheses* 41: 542, 1993.
14. Jeffery KJ, Usuku K, Hall SE, et al : HLA alleles determine human T-lymphotropic virus-I (HTLV-I) proviral load and the risk of HTLV-I-associated myelopathy. *Proc Natl Acad Sci* 96: 3848, 1999.
 15. Furukawa Y, Yamashita M, Usuku K, et al : Phylogenetic subtypes of HTLV-I gene and their risk to HTLV-I-associated myelopathy. *J Infect Dis* 182: 1343, 2000.
 16. 出雲周二 : HAM/TSP 治療での新しい展開. *医学のあゆみ* 185: 945, 1998.
 17. Nakagawa M, Nkahara K, Maruyama Y, et al : Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J NeuroViro* 2: 345, 1996.
 18. Izumo S, Goto I, Itoyama Y, et al : Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy : a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology* 46: 1016, 1996.
 19. Kubota F, Umehara S, Izumo S, et al : HTLV-I proviral DNA mount correlates with infiltrating CD4⁺ lymphocytes in the spinal cord from patients with HTLV-I-associated myelopathy. *J Neuroimmunol* 53: 23, 1994.