

α-インターフェロン投与により網膜血管炎が改善した HTLV-I associated myelopathy (HAM) の一例

石本 聖一*, 坂井裕一郎*, 石橋 達朗*, 向野 利彦*, 猪俣 孟*, 糸山 泰人**
九州大学医学部眼科学教室*, 九州大学医学部神経内科学教室**

要 約

HTLV-I associated myelopathy (HAM) 患者に合併した網膜血管炎と硝子体混濁に対し、α-インターフェロンが奏効した症例を経験した。症例は40歳男性、右眼に網膜血管炎と硝子体混濁、Koeppeの虹彩結節を伴っていた。副腎皮質ステロイドホルモン剤の全身投与を行い、虹彩結節は消退したが、網膜血管炎と硝子体混濁は残存した。α-インターフェロンを300万国単位/日筋注にて4週間投与したところ、網膜血管炎と硝子体混濁は消退した。(日眼会誌 94:769-773, 1990)

キーワード: インターフェロン, 網膜血管炎, ぶどう膜炎, HTLV-I, HAM

Interferon-α for the Treatment of Retinal Vasculitis Associated with Human T-lymphotropic Virus Type I Myelopathy (HAM)

Sei-ich Ishimoto*, Yu-uichirou Sakai*, Tatsurou Ishibashi*, Toshihiko Khono*,
Hajime Inomata* and Yasuto Itoyama**

Department of Ophthalmology* and Neurology**, Faculty of Medicine, Kyusyu University

Abstract

Interferon-α was effective for the treatment of retinal vasculitis and vitreous opacity in a patient with human T-lymphotropic virus type I associated myelopathy (HAM). The patient was a 40-year-old male with retinal vasculitis, vitreous opacity and Koeppe's iris nodules. Systemic administration of corticosteroid hormone was not fully effective for the treatment of ocular involvements except for iris nodules. After Interferon-α treatment, given 3 million IU/day as the intramuscular injection for 4 weeks, the retinal vasculitis subsided and vitreous opacity disappeared. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 94: 769-773, 1990)

Key words: Interferon, Retinal vasculitis, Uveitis, HTLV-1, HAM

I 緒 言

1986年納ら¹⁾²⁾により、HTLV-1 (Human T lymphotropic virus type I) 抗体陽性の慢性脊髄麻痺

が、新たな疾患概念として提唱され、HAM (HTLV-I associated myelopathy) と呼ばれている。1988年のHAM患者全国疫学調査³⁾の結果、確実例579例、疑い例121例の合計710例のHAM患者が全国に存在する

別刷請求先: 812 福岡市東区馬出3-1-1 九州大学医学部眼科学教室 石本 聖一
(平成2年5月21日受付, 平成2年6月25日改訂受理)

Reprint requests to: Sei-ichi Ishimoto, M.D. Dept. of Ophthalmol., Faculty of Med., Kyushu Univ.
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812, Japan

(Received May 21, 1990 and accepted in revised form June 25, 1990)

ことが明らかになった。とくに九州、沖縄はHAM患者の多い地域で、その全国に占める割合は50%をこえている。最近、このHAM患者に網膜血管炎、硝子体混濁、綿花様白斑、視神経萎縮、前部ぶどう膜炎などの眼症状^{9)~10)}が合併することが指摘されている。

HAMの治療に関しては、副腎皮質ステロイドホルモン剤⁷⁾の投与により脊髄麻痺は改善するが、投与を中止すると徐々に症状はもとに戻る傾向にある。新たな治療法^{8)~10)}としてインターフェロン⁸⁾や血漿交換療法⁹⁾などが試みられ、その有効性が報告されている。しかし、眼症状に対するこれらの治療法の検討はなされていない。

今回我々は、網膜血管炎と硝子体混濁をきたしたHAM患者に、副腎皮質ステロイドホルモン剤を投与したが十分な効果が得られず、 α -インターフェロンを追加投与したところ眼症状が著明に改善したので報告する。

II 症 例

患者：40歳、男性

主訴：右眼の霧視

既往歴：輸血歴なし

家族歴：母親がHTLV-I保因者

現病歴：1981年頃より腰痛、右下肢痛があり、つまずき易くなった。1985年にはよく転倒するようになり、尿失禁とインポテンツが出現した。近医整形外科にて原因不明の痙性麻痺、神経因性膀胱の診断をうけた。1986年九州大学神経内科に入院し、血清および髄液の抗HTLV-I抗体が高値であることが判明し、HAMと診断された。同年の九州大学眼科における眼科的検査ではとくに異常は認めなかった。副腎皮質ステロイドホルモン剤の投与を受け痙性麻痺は改善したが、投与中止後は再び徐々に増悪していた。1988年11月風邪様症状の後、歩行障害が急速に増悪し、また、夜間新聞の文字が読みにくいのに気づいた。1989年1月12日右眼のかすみを自覚し、14日九州大学眼科に入院した。

1989年1月14日の入院時所見：視力は右0.1(n.c.)左2.0(n.c.)。右眼角膜裏面に微細な沈着物、前房中に少数の細胞と硝子体中に微塵状混濁を認めた。6時部虹彩にはKoeppé結節が観察された(図1)。隅角には結節や周辺虹彩前癒着はみられなかった。眼底では、乳頭はやや発赤し、怒張した下耳側静脈に添って硝子体が膜状に混濁していた。赤道部にはperivascular cuffと小斑状の網膜出血がみられた(図2)。蛍光眼底造影

では、静脈相で静脈からの蛍光色素の漏出とむらのある背景蛍光を呈した(図3)。左眼には異常はなかった。

全身所見：神経学的にはいそうがみられ、下肢の痙性対麻痺があり、著明な腱反射の亢進が認められた。皮膚粘膜には異常はなかった。

臨床検査所見：末梢血では白血球数は8,400/mm³で、分葉した核をもつ異型リンパ球を2%に認めた。髄液検査では細胞や蛋白の増多はなかった。抗HTLV-I抗体は粒子凝集法で血清5,120倍、髄液160倍と高値を示した。胸部X線に異常はなく、ツベルクリン反応は疑陽性であった。血清アンギオテンシン転換酵素は正常値、RAテスト、LEテスト、梅毒反応はいずれも陰性、トキソプラズマ抗体価は16倍であった。補体結合反応にて単純、帯状ヘルペスウイルス抗体価はそれぞれ4倍未満、サイトメガロウイルス抗体価は16倍であった。EBウイルス抗体価は間接免疫蛍光法でカプシド抗原(VCA)-IgGは640倍、VCA-IgAは40倍、早期抗原(EA)-IgGは80倍と高値を示した。VCA-IgM、EA-IgAと核抗原(EBNA)は異常値を示さなかった。HLAタイピングはA26, B17, Cw3, DRw8, Aw33, Bw61, 一、一、であった。

経過と治療：図4に示すごとく、入院後1月14日から副腎皮質ステロイドホルモン剤をプレドニン40mg/日点滴静注、0.1%デカドロン点眼3回/日で開始し、その後漸減した。虹彩のKoeppé結節は翌日には消失した。前房混濁は急速に消退し、1月26日には右眼視力は0.5に改善した。副腎皮質ステロイドホルモン剤の全身投与を2週間行ったが、硝子体混濁はほとんど改善しなかった。蛍光眼底造影で下耳側静脈からの蛍光色素の漏出が残存したので、 α -インターフェロンを300万国際単位/日筋注で開始した。開始当日38.6度の発熱がみられたが翌日には解熱した。 α -インターフェロン投与2週間後には、膜状の硝子体混濁は著明に消退し、小塊状の硝子体混濁が観察された(図5)。とくに、黄斑部網膜に接した小塊状の硝子体混濁は特徴的であった。 α -インターフェロン投与4週間後には視力1.0に改善した。小塊状の硝子体混濁はわずかに残存するのみとなり、perivascular cuffは消退した。静脈からの蛍光色素の漏出が消失したので、 α -インターフェロンの投与を中止した。 α -インターフェロン投与中に特に重篤な副作用は認めなかった。 α -インターフェロン投与前後において下肢の運動障害を反映する10m歩行時間、血清および髄液のリンパ球サブセット、末梢血リンパ球の自然増殖能を調べた。10m歩行時間は



図1 入院時における右眼の前眼部撮影。5時部および6時部に Koepple 虹彩結節 (矢印) がみられる。

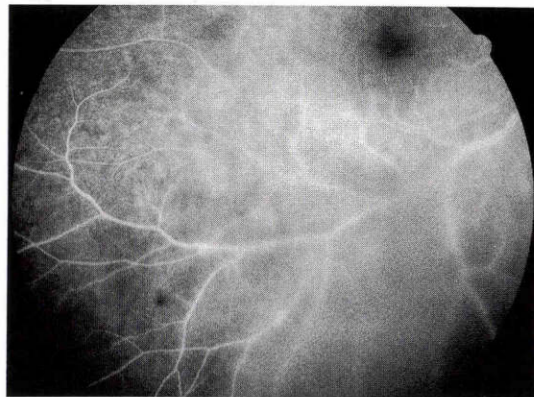


図3 入院時の右眼蛍光眼底写真。静脈相後期、下耳側静脈から蛍光色素の漏出と背景蛍光のむらを認める。

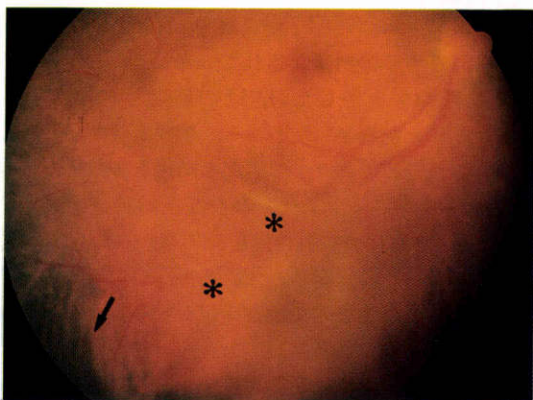


図2 入院時の右眼眼底写真。乳頭がやや発赤し、怒張した下耳側静脈に添って膜状の硝子体混濁 (*) を認める。外下方赤道部には小斑状の網膜出血 (矢印) がみられる。

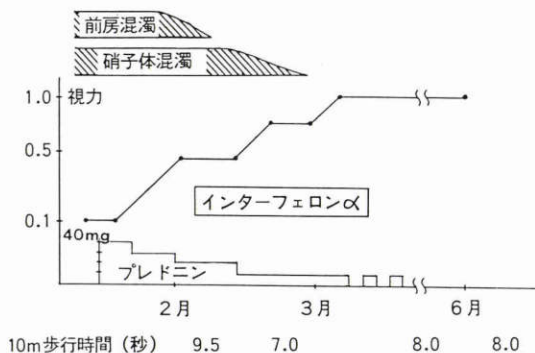


図4 本症例の臨床経過図。プレドニン、 α -インターフェロンの投与期間と眼症状、視力、10m歩行時間の変化を示す。

投与前9.5秒から7.0秒に改善した。 α -インターフェロン投与前の末梢血リンパ球サブセットはTリンパ球が94.5% (正常値 67.9 ± 5.6)、IL-2R (interleukin 2 receptor) 陽性リンパ球が15.9% (2.1 ± 0.7)、CD4-CD29陽性細胞 (helper inducer T cell) が42.0% (19.3 ± 4.3)と著明に増加し、T4/T8比は2.63(1.70 ± 0.55)と増加していた。髄液リンパ球サブセットも IL-2R 陽性リンパ球と CD4-CD29陽性細胞が増加していた。 α -インターフェロン投与中および投与後で末梢血リンパ球サブセットにはほとんど変化はなかった。末

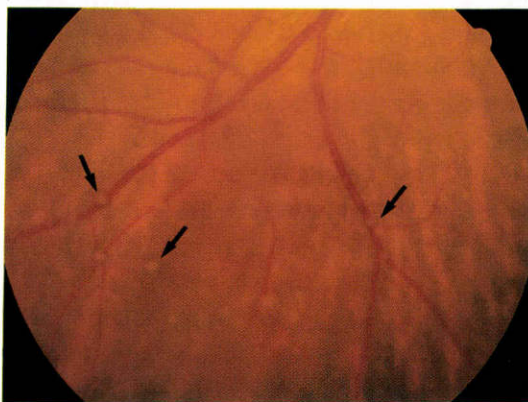


図5 α -インターフェロン投与2週間後の右眼眼底写真。膜状の硝子体混濁は消退し、アーケード下方に多数の小塊状硝子体混濁 (矢印) がみられる。

梢血リンパ球の自然増殖能は α -インターフェロン投与前の2月6日は21459CPM (count per minute)と高値であり、投与中の2月20日は31796CPM、投与後の4月12日も37350CPMと高値を維持した。

III 考 按

本症例は、HAM患者の片眼に網膜血管炎と硝子体混濁および虹彩結節などの眼症状を合併した症例である。本症例の脊髄症は歩行障害と膀胱直腸障害を初発症状とし、慢性に進行する痙性脊髄麻痺である。血清ならびに髄液の抗HTLV-I抗体が陽性で、他の脊髄症が否定されたことよりHAMと診断された。眼症状は歩行障害を自覚してから6年後に発症した。本症例の眼症状の特徴は、1) 静脈を主体とする網膜血管炎、2) 後極部の小塊状および膜状の硝子体混濁、3) Koeppeの虹彩結節である。とくに、黄斑部の網膜に接した小塊状の硝子体混濁は特徴的であった。HAMに伴った眼症状として、網膜血管炎⁵⁾、綿花様白斑⁴⁾、硝子体混濁⁴⁾⁵⁾、視神経萎縮、mutton fat k.p.およびKoeppe結節を伴った前部ぶどう膜炎⁶⁾などが報告されている。本症例には綿花様白斑、視神経炎はみられなかった。

鑑別診断として、網膜血管炎や虹彩結節をきたす疾患、すなわちサルコイドーシス、結核、トキソプラズマ、ベーチェット、膠原病、ウイルス感染症などが挙げられる。血液生化学検査、胸部X線撮影、ツベルクリン反応、HLAなどの検査結果からいずれも否定された。但し、本症例はEBウイルスの抗体価が上昇していた。EBウイルス感染の眼合併症としては、伝染性単核症に伴う網膜血管炎、視神経炎と慢性活動性EBウイルス感染症に伴うぶどう膜炎、硝子体混濁、乳頭浮腫¹¹⁾がある。本症例はVCA-IgMの上昇はなく、全身的にも伝染性単核症を疑う所見はなかった。慢性活動性EBウイルス感染症にみられるというリンパ節炎、発熱などの全身症状もなかったことから、EBウイルス抗体価の上昇は不顕性感染によると思われた。以上のことより、本症例にみられた眼症状はおそらくはHAMより生じた所見と考えられた。最近、HAM患者においてとくにEBウイルス抗体価が高いことが指摘されており、両者のウイルス感染には何らかの免疫学的相互作用が関与している可能性がある¹²⁾。

HAM患者の脊髄症に副腎皮質ステロイドホルモン剤が有効なことは、HAMの診断指針のひとつにもなっている¹³⁾。本症例も、2年前に脊髄症に対してプレドニンが著効したことより、眼症状に対してもまず副

腎皮質ステロイドホルモン剤の投与を行った。下肢の痙性対麻痺は改善の傾向を示した。網膜血管炎と硝子体混濁はわずかに改善したが、残存したので α -インターフェロンを投与した。 α -インターフェロン投与後は、網膜血管炎と硝子体混濁が急速に消退し、その臨床経過より副腎皮質ステロイド剤を併用した α -インターフェロンの有効性が考えられた。現在、インターフェロンは抗原性、産生細胞、産生様式、分子構造、酸安定性などの違いにより3種に大別され、 α 型(leukocyte)、 β 型(fibroblast)、 γ 型(lymphocyte)に分類される¹⁴⁾。今回、我々の投与した α -インターフェロンは、ヒトリンパ芽球を誘発することにより産生される天然型のインターフェロンで、分子量17,000から30,000のポリペプチドである。インターフェロンは抗ウイルス作用、抗腫瘍作用、抗免疫作用を持つことが知られており、化学療法に抵抗性の多発性骨髄腫¹⁵⁾、転移性腎癌¹⁶⁾、活動性のB型肝炎¹⁷⁾などに臨床応用されている。最近、HAMに対してもインターフェロンの有効性が報告されている⁸⁾。現在まで、HAMに合併した眼症状に対する検討はなされていないが、Sasaki⁵⁾は網膜血管炎を合併したHAMの脊髄症に対しインターフェロンを投与したところ、網膜血管炎が改善した症例を報告しており、本症例の結果と一致する。本症例は α -インターフェロンの投与開始日に発熱がみられたが、他には特に副作用を認めなかった。しかし、インターフェロンは発熱、食欲不振、白血球減少、肝機能障害などのさまざまな副作用が知られている。慎重な注意が必要である。

HAMの発症には免疫学的機序が関与していることが推察されている。HAMの末梢血ならびに髄液では活性T細胞が増加していること¹⁸⁾、HAM患者の末梢血リンパ球はin vitroにおいて著明な自然増殖能をしめすこと¹⁹⁾²⁰⁾、さらに、免疫調節作用を有する副腎皮質ステロイド剤や α -インターフェロンはこの自然増殖能を抑制することが報告されている²¹⁾。本症例も末梢血ならびに髄液の活性化リンパ球が増加していた。また、末梢血リンパ球の自然増殖能が増加していたが、 α -インターフェロンを投与しても自然増殖能は抑制されなかった。本症例は α -インターフェロンを投与する前に副腎皮質ステロイド剤が投与されていたので、リンパ球の自然増殖能が変化しなかったのではないかと思う。

文 献

- 1) Osame M, Usuku K, Izumo S, et al: HTLV-I

- associated myelopathy. A new clinical entity. *Lancet* 1: 1031-1032, 1986.
- 2) **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 Leukemia-like cells. *Ann Neurol* 21: 117-122, 1987.
 - 3) 納 光弘, 久保田裕章, 井形昭弘, 他: HAM 全国疫学調査昭和63年度調査結果報告ならびに WHO-HAM/TSP 国際学会議結果報告(統一診断基準含め). 第30回神経学会総会抄録, 349, 1989.
 - 4) 大庭紀雄, 鮫島宗文, 上原文行, 他: HTLV-I ウイルス感染の眼科的検討. *あたらしい眼科* 5: 349, 1989.
 - 5) **Sasaki K, Morooka I, Inomata H, et al:** Retinal vasculitis in human T-lymphotropic virus type I associated myelopathy. *Br J Ophthalmol* 73: 812-815, 1989.
 - 6) **Ohba N, Nakao K, Kawano K, et al:** Ophthalmological Complications of HTLV-I Infections, in Román G.C, Vernant J.C, Osame M: HTLV-I and the Nervous System, *Neurology and Neurobiology* 51, New York, Alan R Liss, Inc, 451-455, 1989.
 - 7) 納 光弘, 井形昭弘, 小坂健二, 他: 新しい脊髄疾患 HAM-65症例におけるプレドニゾロン経口投与治療成績. *日本医事新報* 3281: 30-34, 1987.
 - 8) 加塩信行, 赤嶺俊彦, 栄楽信隆, 他: HTLV-I associated Myelopathy (HAM) に対する α -Interferon (α -INF) の応用. 第30回神経学会総会抄録, 352, 1989.
 - 9) 青木和利, 木下正信, 高野泰秀, 他: 血漿交換療法を施行した HAM (HTLV-I associated Myelopathy) の2例. 第30回神経学会総会抄録, 350, 1989.
 - 10) 久保田龍二, 中村昭範: HAM に対する lymphocytapheresis の治療効果. 第30回神経学会総会抄録, 351, 1989.
 - 11) **Wong WK, D'Amico JD, Hedges RT III, et al:** Ocular involvement associated with chronic Epstein-Barr virus disease. *Arch Ophthalmol* 105: 788-792, 1987.
 - 12) **Itoyama Y, Minato S, Goto I, et al:** Elevated serum antibody titers to Epstein-Barr virus in HTLV-I associated myelopathy (HAM). *Neurology* 38: 1650-1653, 1988.
 - 13) 納 光弘, 宇宿功市郎, 出雲周二, 他: HTLV-I associated myelopathy (HAM) -新しい疾患概念の提唱. *日本医事新報* 3236: 29-34, 1986.
 - 14) 曾根三郎, 国重英治: インターフェロンの免疫調節作用. *臨床成人病* 18: 28-32, 1988.
 - 15) 瀬崎達雄, 高橋 功, 小田康広, 他: インターフェロンと多発性骨髄腫. *Pharma Medica* 5: 149-154, 1987.
 - 16) 里見佳昭: インターフェロンと腎癌. *Pharma Medica* 5: 123-128, 1987.
 - 17) 松嶋 喬: インターフェロンとB型慢性肝炎治療への可能性. *Pharma Medica* 5: 119-126, 1987.
 - 18) **Itoyama Y, Minato S, Kira J, et al:** Altered subsets of peripheral blood lymphocytes in patients with HTLV-I associated myelopathy (HAM). *Neurology* 38: 816-818, 1988.
 - 19) **Itoyama Y, Minato S, Kira J, et al:** Spontaneous proliferation of peripheral blood lymphocytes increased in patients with HTLV-I associated myelopathy. *Neurology* 38: 1302-1307, 1988.
 - 20) 糸山泰人, 湊誠一郎, 藤井直樹, 他: HTLV-I associated myelopathy (HAM) における spontaneous PBL proliferation. 第30回神経学会総会抄録, 210, 1989.
 - 21) 出雲周二, 伊地知信二, 栄楽信隆, 他: HTLV-I associated Myelopathy (HAM) の病態と発症機序. *Medical Immunology* 16: 273, 1988.