

HTLV-I associated uveitis の前房水抗 HTLV-I 抗体

中尾久美子¹⁾, 伊佐敷 靖¹⁾, 宇都 美幸¹⁾, 大庭 紀雄¹⁾, 川野 晃嗣²⁾¹⁾鹿児島大学医学部眼科学教室, ²⁾川野眼科

要 約

レトロウイルス human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) 感染との関連が考えられるぶどう膜炎 HTLV-I associated uveitis の病態を理解する目的で, 眼局所での HTLV-I に対する抗体の産生があるかどうかの問題を検討した. HTLV-I 感染者で, 原因不明のぶどう膜炎を発症した 7 例 8 眼と, 対照群として老人性白内障以外には異常のない 43 例 45 眼から血清と前房水を採取し, 抗 HTLV-I 抗体と IgG を測定して抗体率を計算した. ぶどう膜炎 7 例から採取した 10 試料の血清抗 HTLV-I 抗体価は 256~8,192 倍であった. このうち, 前房水の抗 HTLV-I 抗体が陽性であったのは 5 例 5 眼 7 試料で, その抗体価は 16~128 倍であった. 抗体率は 1.2~98.1 で, 6 以上を示したのは 3 眼 5 試料であった.

対照の老人性白内障 45 眼 45 試料の血清抗 HTLV 抗体価は 32~8,192 倍であった. このうち, 前房水の抗 HTLV-I 抗体が陽性であったのは血清抗体価が 2,048 倍以上を示した 7 例 8 眼 8 試料で, 前房水抗体価は 8~128 倍で, 抗体率は 1.3~4.8 と 6 未満であった. 血清の抗 HTLV-I 抗体価が高いと前房水でも抗 HTLV-I 抗体が検出されるが, ぶどう膜炎患者の一部では HTLV-I 抗体率がよく, 血清からの移行だけではなく, 眼内で HTLV-I に対する抗体が産生されていると考えられた. (日眼会誌 98:866-871, 1994)

キーワード: HTLV-I, HTLV-I associated uveitis, 前房水, 抗 HTLV-I 抗体, 抗体率

Antibodies to Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 in the Aqueous Humor of HTLV-I Associated Uveitis

Kumiko Nakao¹⁾, Yasushi Isashiki¹⁾, Miyuki Uto¹⁾,
Norio Ohba¹⁾ and Koji Kawano²⁾¹⁾Department of Ophthalmology, Kagoshima University Faculty of Medicine²⁾Kawano Eye Center

Abstract

To elucidate the pathomechanism of human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) associated uveitis (HAU), we assessed antibodies to HTLV-I and IgG for paired samples of serum and aqueous humor. Seven of 10 samples from HAU patients showed antibodies to HTLV-I in the aqueous humor with antibody titer ranging from 16 to 128, and five of these samples showed significantly high antibody quotients as calculated by reference to the IgG levels in the serum and aqueous humor, hence suggesting local production of antibodies rather than their transfer from the serum. On the other hand, eight of 45 control samples from HTLV-I carriers with senile cataract but without uveitis had antibodies to

HTLV-I in the aqueous humor with antibody titer ranging from 8 to 128, but none of these samples showed high antibody quotient. We conclude that, although antibodies to HTLV-I in aqueous humor were detected in those HAU and control cases which showed high antibody titer in the serum, intraocular synthesis of antibodies to HTLV-I may sometimes occur in HAU. (J Jpn Ophthalmol Soc 98: 866-871, 1994)

Key words: HTLV-I, HTLV-I associated uveitis, Aqueous humor, anti-HTLV-I antibody, Local synthesis

別刷請求先: 890 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1 鹿児島大学医学部眼科学教室 中尾久美子
(平成 6 年 3 月 25 日受付, 平成 6 年 5 月 12 日改訂受理)

Reprint requests to: Kumiko Nakao, M.D. Department of Ophthalmology, Kagoshima University Faculty of Medicine, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima-shi, Kagoshima-ken, Japan

(Received March 25, 1994 and accepted in revised form May 12, 1994)

I 緒 言

Human T-cell lymphotropic virus type 1 (HTLV-I) は、成人 T 細胞白血病の原因として発見されたウイルスである。その後、日本の南西部に多発する特異な瘻性脊髄麻痺がこのウイルスと関連することが判明し、HTLV-I associated myelopathy と名づけられた¹⁾。この神経疾患にぶどう膜炎が合併することから、HTLV-I 感染は眼科的にも注目されるようになった。さらに、既知のぶどう膜炎を特定できない、いわゆる原因不明のぶどう膜炎症例群における HTLV-I 感染率が対照群と比べて有意に高いことから、いわゆるキャリア（抗体陽性者）の状態でも HTLV-I が関連してぶどう膜炎を発症するらしいことが明らかになった。HTLV-I associated uveitis (HAU)^{2)~4)}と命名されたぶどう膜炎である。HAU の病態は今のところ不明であるが、HTLV-I associated myelopathy と同様に、何らかの免疫反応を介するぶどう膜炎の炎症反応が想定されている。この病態を解明する一つの手段として、眼局所での HTLV-I に対する抗体産生について検討する目的で、前房水中の抗 HTLV-I 抗体および HTLV-I プロウイルスゲノムを検索した。

II 対象と方法

1. 対 象

HTLV-I に感染し、既知の疾患を特定できない原因不明のぶどう膜炎を発症した7例（男性3例、女性4例、平均年齢45.7歳）を対象（HAU群）とした。これら HAU 群の臨床所見の概要を表1に示す。このうちの1例は HTLV-I associated myelopathy に、3例はバセドウ病にも罹患していた。

対照群として、HTLV-I に感染しているが、老人性白内障以外には眼に異常所見のない43例（男性11例、女性32例、平均年齢71.7歳）を設定した。このうちの1例は HTLV-I associated myelopathy に罹患していた。

2. 方 法

1) 試料（血清と前房水）の採取

検査の目的および起こり得る合併症について十分説明して同意を得た上で、血清と前房水とをほぼ同時にペアで採取した。前房水は、HAU 群の場合、0.4% 塩酸オキシプロカイン（ペノキシール®）で点眼麻酔後、手術用顕微鏡下で1mlの注射器をつけた27G針を角膜輪部から前房に穿刺し、0.1~0.2mlを吸引採取した。対照群では、白内障手術時に、前囊切開する前に角膜輪部をダイヤモンドメスで穿刺し、2段針をつけた注射器で0.1~0.2mlの前房水を吸引採取した。前房水の採取にあたっては、血液が混入しないように注意し、混入が疑われる試料は検索対象としなかった。採取した前房水は3,000rpmで10分間遠心して上清と沈渣とに分離した。HAU 群では、再発時もしくは寛解期に複数回にわたって、あるいは左右眼で採取した症例があり、併せて7例8眼から10試料が採取された（表1）。対照群では、43例45眼から45試料が採取された。

2) 抗 HTLV-I 抗体の測定と抗体率の算出

血清の抗 HTLV-I 抗体は、ゼラチン粒子凝集法と enzyme linked immunosorbent assay (ELISA 法) とで測定した。前房水上清の抗 HTLV-I 抗体は、試料量が少ないのでゼラチン粒子凝集法のみで測定した。血清では希釈倍数16倍以上、前房水では8倍以上で反応する場合は、それぞれ抗体陽性と判定した。

前房水の抗 HTLV-I 抗体が陽性の場合には、血清および前房水中の IgG 量をラテックス凝集法で測定した。そして、IgG 量と抗 HTLV-I 抗体価から、抗体率すなわち [前房水抗体価×血清 IgG 量] / [前房水 IgG 量×血清抗体価] を計算した。

3) 前房水中の HTLV-I プロウイルスの検索

前房水沈渣から全 DNA を抽出し、前房水試料からの DNA 回収の有無をみる目的で、それぞれの試料についてヒトミトコンドリア DNA の一部の領域 (mtDNA/np 3135~np 3551: 399 bp) を polymerase chain reaction (PCR) で増幅した⁷⁾。次に、抽出した DNA を template として、HTLV-I プロウイルスゲノムの pX 領域 (HTLV-I/np 7358~np 7516: 159 bp) に特異的なプライ

表1 ぶどう膜炎症例 (HAU 群) の臨床所見と HTLV-I 抗体率

症例	試料番号	年齢/性	検体採取時期	ステロイド治療	全房混濁	角膜後面沈着	虹彩結節	硝子体混濁	網脈絡膜異常	HTLV-I 抗体率
症例1	1	51/F	再発2回目	—	+	豚脂様	—	顆粒状	網膜血管炎	32.5
	2	51/F	寛解期	—	—	—	—	—	—	98.1
	3	53/F	再発4回目	点眼	++	—	—	顆粒状	—	12.5
症例2	4	42/F	初発	内服	+	豚脂様	+	顆粒状	—	12.3
症例3	5	44/F	再発1回目	内服	+	豚脂様	+	膜状	—	7.9
症例4	6	54/M	初発	点眼	++	豚脂様	+	微塵状	白斑	5.3
症例5	7	65/F	再発4回目	点眼	++	豚脂様	—	—	—	1.2
症例6	8	43/M	再発2回目	—	+	微塵状	—	—	—	—
症例7	9	20/M	再発1回目	内服	++	豚脂様	++	顆粒状	網膜血管炎	—
	10	20/M	再発2回目	内服	++	豚脂様	++	顆粒状	網膜血管炎	—

試料番号1~3は同一眼から異なる時期に採取。試料番号9, 10は同一症例の左右眼から採取。

表 2 前房水と血清の抗 HTLV-I 抗体, IgG, 抗体率

対 象	試料 番号	抗 HTLV-I 抗体価 ^{a)}		IgG(mg/dl)		HTLV-I 抗体率	HTLV-I プロウイルス
		前房水	血清	前房水	血清		
HAU 群	1	64	1,024	2.9	1,510	32.5	—
	2	128	1,024	1.3	1,020	98.1	—
	3	32	1,024	3.6	1,440	12.5	ND
	4	16	512	1.3	1,020	12.3	—
	5	128	8,192	3.3	1,660	7.9	—
	6	16	1,024	3.4	1,160	5.3	+
	7	16	2,048	11.0	1,690	1.2	—
	8	— ^{b)}	512	ND ^{c)}	ND	—	ND
	9	—	256	ND	ND	—	—
	10	—	256	ND	ND	—	+
対照群 ^{d)}	11	16	4,096	7.0	880	1.0	ND
	12	8	2,048	0.9	950	4.1	ND
	13	128	8,192	5.7	1,740	4.8	ND
	14	16	4,096	1.6	1,070	1.3	ND
	15	16	4,096	2.6	1,790	2.7	ND
	16	8	4,096	ND	ND	—	ND
	17	16	8,192	ND	ND	—	ND
	18	16	4,096	ND	ND	—	ND

a) PA 法による, b) 陰性, c) 検査せず, d) 対照群のうち前房水 HTLV-I 抗体が陽性の試料.

HTLV-I associated uveitis(HAU)群の試料番号は表 1 のそれに対応.

試料番号 1, 2, 3 は同一眼から異なる時期に採取. 試料番号 9, 10 は同一症例の左右眼から採取.

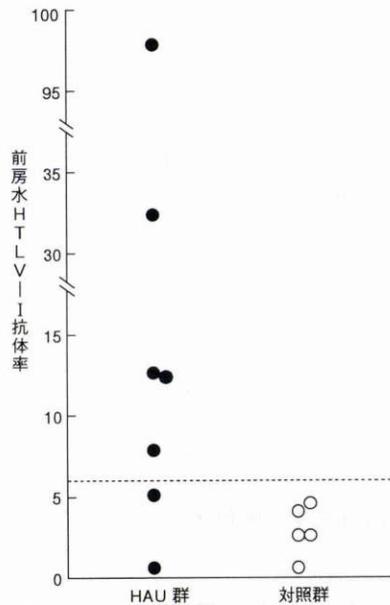


図 3 前房水の HTLV-I 抗体率.

黒丸: HAU 群 (原因不明のぶどう膜炎, n=7); 白丸: 対照群 (HTLV-I 感染があるが, 老人性白内障以外には健康, n=5). 抗体率が 6 以上を示したぶどう膜炎の 5 試料は, 眼内で抗体が産生されていると考えられる.

群で前房水抗体が陽性を示した HTLV-I associated myelopathy 症例の 1 試料の, 合計 9 試料の前房水沈渣について PCR 法を用いて HTLV-I プロウイルスを検

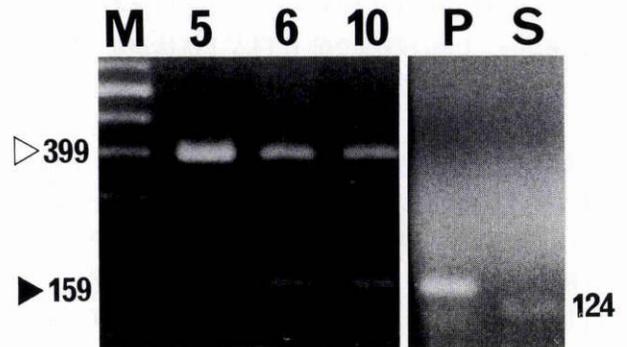


図 4 前房水試料から検出された HTLV-I プロウイルスゲノムの電気泳動所見.

各レーン上の数字は表 1 の試料番号に対応する. ゲル左右の数字は分子量 (ベースペア) を表す. M: 分子量マーカー, P: HTLV-I/pX 領域の PCR 断片, S: 制限酵素 *Sfa* NI による P の消化断片, 白矢尻: ヒトミトコンドリア DNA の PCR 断片, 黒矢尻: HTLV-I/pX 領域の PCR 断片.

索した. 9 症例のうち, 細隙灯顕微鏡で前房中に細胞が確認されたのは 7 試料であった. このうち, HAU 群の 3 試料で DNA の回収が確認できた. そして, 2 試料で HTLV-I プロウイルスゲノムの pX 領域に相当する PCR 断片を認めた(表 2). 図 4 に PCR 断片および制限酵素 *Sfa* NI 消化断片の電気泳動所見を示す. 前房水の抗 HTLV-I 抗体をみると, この 2 試料のうち 1 試料で陽性であり, 他の 1 試料で陰性であった.

IV 考 按

HTLV-I に関連してぶどう膜炎が発症することは、1989年の筆者らの報告以来、報告症例の蓄積および疫学的調査で同様な結果が得られ、ほぼ間違いないものと考えられる^{2)~6)}。しかし、その炎症徴候の発生機序はまだ不明であり、しかも診断基準も確立していない。血清の抗 HTLV-I 抗体が陽性の原因不明のぶどう膜炎を HTLV-I associated uveitis (HAU) とみなしているのが現状である。HTLV-I 感染が原因として承認されている神経疾患 HTLV-I associated myelopathy は、ウイルスそのものによる慢性炎症というよりも、ウイルス感染が引き金になって起こる何らかの免疫機序を介する疾病と考えられている。HAU も同じように、HTLV-I が眼内で増殖して炎症を起こすのではなくて、免疫機序を介する炎症反応ではないだろうか。

ところで、HTLV-I associated myelopathy の場合、免疫系の関与を示唆する事象の一つに、髄液の IgG 増加、髄腔内での HTLV-I 抗体の産生がある¹⁰⁾。そこで、髄腔内と同様のことが眼内でも起こっている可能性を考え、前房水の抗 HTLV-I 抗体を調べてみたのが今回の研究課題である。著者らは先に、2例の原因不明のぶどう膜炎で前房水抗体を調べた結果を報告した¹⁰⁾。2例とも前房水中に抗 HTLV-I 抗体を認めたと、抗体率を計算した結果から、1例は眼内で抗 HTLV-I 抗体が産生されていると考えられ、他の1例は血液房水関門の破綻による血清からの移行と考えられた。今回は、血清中の抗 HTLV-I 抗体が陽性の、原因不明のぶどう膜炎 8眼 10試料および対照群としての老人性白内障 45眼 45試料について、同様の方法によって前房水中の抗 HTLV-I 抗体を再検討してみた。その結果、対照群でも前房水中に抗 HTLV-I 抗体を検出したが、いずれも抗体率が6未満であった。すなわち、血清抗 HTLV-I 抗体価が2,048倍以上になると、炎症のない状態でも血清からの移行により房水に抗 HTLV-I 抗体が検出されることがある、ということが判明した。一方、HAU とみなした症例群では、血清抗 HTLV-I 抗体価が1,024倍以下でも前房水に抗体をみる症例のあること、しかも前房水抗体が陽性を示した症例の一部では、抗体率が6以上を示すことが判明した。すなわち、眼内で抗 HTLV-I 抗体が産生されていることを示唆している。抗体率が6以上を示す症例が真の HAU であるのかも知れない。ただし、抗体率の高低とぶどう膜炎の臨床所見との間に明らかな関連性はなく、また同一症例であっても前房水の採取時期によって抗体率が変動した。抗体率の高低が具体的にどんな意味を持つのかは今後の検討課題である。

細隙灯顕微鏡検査で前房に細胞が確認できたぶどう膜炎 7試料のうち、3試料で DNA が回収され、そのうちの2試料に HTLV-I プロウイルスゲノムが検出された。理

論的には、試料中にリンパ球が1個以上含まれていれば PCR による増幅が可能であるから、DNA 抽出の方法について検討する必要があるかも知れない。

なお、HTLV-I 感染者で原因不明のぶどう膜炎 9例の前房水中の細胞を調べ、すべての症例で前房水中に HTLV-I プロウイルスゲノムが検出されたという報告がある¹¹⁾。しかし、その報告においては、HTLV-I キャリアの原田病の1例でも前房水中に感染細胞が検出されており、原因不明のぶどう膜炎に特異的に HTLV-I 感染細胞が検出されるわけではないようである。また、疫学的に考えて、原因不明のぶどう膜炎 9例の中には、偶然 HTLV-I キャリアであっただけで、他の何らかの原因でぶどう膜炎を発症していた症例を含んでいた可能性も考えられる。そういった症例を含むと考えられる全例に HTLV-I 感染細胞がみられたという点からも、前房水に HTLV-I 感染細胞が存在することが、すなわちぶどう膜炎に HTLV-I が関連していることを示しているとは考えにくい。

今回の検索で前房水中に HTLV-I プロウイルスゲノムが証明できた2試料の前房水抗 HTLV-I 抗体は、1試料は陽性で、もう1試料は陰性であったことが注目される。前房水中に感染細胞が存在することと、抗 HTLV-I 抗体が眼内で産生されていることとはどういう関係にあるのか、それらがぶどう膜炎の発症にどのように関連しているかは、今後さらに検討する必要がある。

この研究は、文部省科学研究費奨励研究 A(04771361)および一般研究 B(03454417)の補助を受けた。

文 献

- 1) Osame M, Matsumoto M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, 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.
- 2) Nakao K, Ohba N, Matsumoto M: Noninfectious anterior uveitis in patients infected with human T-lymphotropic virus type 1. *Jpn J Ophthalmol* 33: 472-481, 1989.
- 3) Nakao K, Matsumoto M, Ohba N: Seroprevalence of antibodies to HTLV-I in patients with ocular disorders. *Br J Ophthalmol* 75: 76-78, 1991.
- 4) 稲村幹夫, 内尾英一, 園田和四郎, 佐伯宏三, 日野英忠, 大野重昭: ぶどう膜炎患者における HTLV-I 抗体の検索 Anti-HTLV-I antibody in uveitis. *臨眼* 44: 898-899, 1990.
- 5) Mochizuki M, Watanabe T, Yamaguchi K, Yoshimura K, Nakashima S, Shirao M, et al: Uveitis associated with human T-cell lymphotropic virus type I. *Am J Ophthalmol* 114: 123-129, 1992.
- 6) 白尾 真, 吉村浩一, 望月 學, 荒木新司, 宮田典男, 山口一成, 他: ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型 (HTLV-I) キャリアーにみられるぶどう膜炎—第 1

- 報. 血清疫学的研究一. 日眼会誌 97: 726—732, 1993.
- 7) **Isashiki Y, Ohba N, Uto M, Nakagawa M, Nakano T, Kitahara K, et al:** Nonfamilial and unusual cases of Leber's hereditary optic neuropathy identified by mitochondrial DNA analysis. *Jpn J Ophthalmol* 36: 197—204, 1992.
- 8) **Shibata D, Tokunaga M, Sasaki N, Nanba K:** Detection of human T-cell leukemia virus type 1 proviral sequences from fixed tissues of seropositive patients. *Am J Clin Pathol* 95: 536—539, 1991.
- 9) **納 光弘, 井形昭弘, 松元 實, 太良光利:** HTLV-I による瘻性脊髄麻痺 HTLV-I associated myelopathy (HAM). *病理と臨床* 5: 501—505, 1987.
- 10) **中尾久美子, 大庭紀雄, 松元 實:** 前房水の抗 HTLV-I 抗体. *あたらしい眼科* 6: 1553—1556, 1989.
- 11) **中島俊輔, 白尾 真, 望月 學, 渡辺俊樹, 森 茂郎, 荒木新司, 他:** ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型 (HTLV-I) キャリアーにみられるぶどう膜炎—第 3 報. *分子生物学的研究一. 日眼会誌* 97: 741—746, 1993.
-