

HTLV-I 関連網膜脈絡膜変性の再検討

中尾久美子, 大庭 紀雄, 伊佐敷 靖

鹿児島大学医学部眼科学教室

要 約

レトロウイルス HTLV-I (human T-cell lymphotropic virus type I) を成因とする慢性神経疾患 HTLV-I associated myelopathy 100 例を眼科学的に検索した。9 例 (9.0%) に網膜脈絡膜変性病変をみた。眼底病変の内訳は、定型網膜色素変性 3 例、限局性網膜脈絡膜変性 5 例、眼底白点症様変性 1 例であった。病変の広がりに対応した視機能障害をみた。神経症状および眼症状は 50 歳以後になって相前後して発症する事例が多かった。家族性罹患を示すものはなかった。地域における定型網膜色素変性の頻度を参照すると、これらの網膜脈絡膜変性病変は、HTLV-I associated myelopathy と遺伝性網膜脈絡膜変性との偶然の合併ではなくて、相互に関連し

て発生したものとみなされた。すなわち、HTLV-I associated retinochoroidal degeneration という疾病が存在することが示唆された。一方、定型網膜色素変性 118 例について血清抗 HTLV-I 抗体を調べると、21 例 (17.8%) が陽性であった。すなわち、地域の一般集団における HTLV-I 感染率との間に有意差はなく、眼に限局する網膜脈絡膜変性と HTLV-I 感染との明らかな関連性は認めなかった。(日眼会誌 99:910-913, 1995)

キーワード：HTLV-I, 慢性神経疾患, HTLV-I 関連網膜脈絡膜変性, 網膜色素変性

HTLV-I Associated Retinochoroidal Degeneration

Kumiko Nakao, Norio Ohba, Yasushi Isashiki

Department of Ophthalmology, Kagoshima University Faculty of Medicine

Abstract

A review of 100 patients with HTLV-I (human T-cell lymphotropic virus type I) associated myelopathy revealed 9 cases (9.0%) of retinochoroidal degeneration. Most of the cases developed the ocular disease at age 50 or older, either preceded or followed by neurologic disease. Ophthalmoscopic abnormalities included classic retinitis pigmentosa and localized degenerative changes of the retina and choroid, with visual disturbance corresponding to the severity of retinal changes. None of the cases showed any contributory family history. In reference to the prevalence of retinitis pigmentosa, these cases were thought to indicate a meaningful rather than coincident association between HTLV-I associated myelopathy and retinochoroidal degenera-

tion. Hence, HTLV-I may involve the underlying etiology of a newly defined disease called HTLV-I associated retinochoroidal degeneration. On the other hand, since HTLV-I seroprevalence in patients with isolated retinitis pigmentosa was comparable with that in the general population, it appears unlikely that the retrovirus may also involve an isolated form of retinochoroidal degenerative disease. (J Jpn Ophthalmol Soc 99:910-913, 1995)

Key words: HTLV-I, Neurologic disease, HTLV-I associated retinochoroidal degeneration, Retinitis pigmentosa

I 緒 言

Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) は、成人 T 細胞白血病や慢性神経疾患 HTLV-I as-

sociated myelopathy (HAM) の原因となるレトロウイルスである。これら全身疾患に随伴してさまざまな眼病変をみる。また、抗体陽性者 (キャリア) にも HTLV-I が関連すると想定される眼病変をみることもある。HTLV-

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 11 月 10 日受付, 平成 7 年 3 月 20 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 890, Japan

(Received November 10, 1994 and accepted in revised form March 20, 1995)

Iの濃厚感染地域住民を診療圏とする著者らは1986年以来、眼科領域の立場からHTLV-Iと眼疾患との問題を検討してきた。HTLV-I associated uveitisと命名した眼病変については、疫学や臨床像のあらましが明らかになってきた¹⁾²⁾。一方、著者らは、HAMの症例群には網膜脈絡膜変性を主徴候とする症例を少なからずみることも指摘した。すなわち、HAM 64例中4例に、神経疾患と相前後して50~60代で網膜脈絡膜変性を発症して、眼底病変に相当する視機能障害を来すこと、家族歴は陰性であること、などを特徴とするものであった。これらの症例群は、ぶどう膜炎とは病像が異なることから、HTLV-I associated retinochoroidal degeneration (HARD)と命名して1989年に報告³⁾⁴⁾した。しかし、このような網膜脈絡膜変性病変の報告⁵⁾は乏しく、検討の余地が残されている。そこで、最近までの症例を含めて再検討した。加えて、HARDの臨床像は網膜色素変性のそれに類似することがあるから、原発性定型網膜色素変性と臨床診断される症例にHTLV-Iの関連が想定される事例が含まれるか否かについても検討してきた。初期の検索資料⁶⁾は、この仮説を支持するものではなかったが、資料を増やして再検討した結果についても報告する。

II 対象と方法

1. HAMにおける網膜脈絡膜変性

1986年1月から1994年9月までの間に鹿児島大学医学部附属病院第三内科から紹介されたHAM患者100例を検討の対象とした。神経学的検索、血清中および脳脊髄液中の抗HTLV-I抗体陽性所見を含む諸検査によってHAMの診断が確定したものであった。これらの症例を網膜脈絡膜の変性病変の視点から検討した。眼症状の発症年齢および家族歴の調査、視力・視野・網膜電

図・細隙灯顕微鏡・検眼鏡および蛍光眼底造影の諸検査を施行した。

2. 定型網膜色素変性における血清抗HTLV-I抗体

1989年1月から1994年9月までに診療された、特記すべき全身症状のない、いわゆる定型網膜色素変性のうち、血清抗HTLV-I抗体の検査が可能であった118例を検討の対象とした。抗HTLV-I抗体は、ゼラチン粒子凝集法とenzyme linked immunosorbent assay法で測定した。

3. 網膜色素変性の鹿児島県における患者数

鹿児島県における網膜脈絡膜変性の患者を推定するための資料を得る目的で、眼科診療機関を受診した網膜変性患者数を調査した。県内のすべての眼科診療機関65施設(鹿児島大学医学部附属病院を除く)に調査用紙を送付し、平成6年5月の1か月間および平成6年6月の1か月間の、各施設における総患者数と定型網膜色素変性として診療された患者数に関する回答を求めた。

III 結果

1. HAMと網膜脈絡膜変性

HAM 100例の中で網膜脈絡膜に変性病変を示したのは9例(9.0%)であった。その他には、HTLV-I associated uveitisと思われるぶどう膜炎6例、乾性角結膜炎9例などがみられた。表1に網膜脈絡膜変性を示した症例を要約した。

眼底所見と視機能検査所見から眼病変を整理すると、定型網膜色素変性に一致するのが3例(表1:症例1, 2, 5)、網膜脈絡膜変性が比較的局限するのが5例(症例3, 4, 6, 7, 8)であった。残りの1例(症例9)は、眼底白点症に類似の眼底所見を示したが、網膜電図は低振幅であった。各症例における視機能障害は、眼底病変の広がりや程度に依存した視野異常や網膜電図異常を示

表1 HTLV-I associated myelopathyに眼底変性病変を随伴した症例群の臨床像

症例	年齢/性	発症年齢		矯正視力		眼底所見	視野	網膜電図	その他の所見
		神経症状	眼症状	右	左				
1	73/女性	69	65	手動弁	手動弁	定型網膜色素変性	検査不能	消失	
2	68/女性	67	65	0.3	0.2	定型網膜色素変性	求心狭窄	消失	前房・硝子体混濁, Sjögren 症候群
3	59/男性	56	57	0.7	1.0	限局性網脈絡膜変性(1象限)	上耳側沈下	消失	
4	72/男性	68	60	0.03	0.9	限局性網脈絡膜変性(3象限)	鼻側沈下	低振幅	硝子体混濁
5	75/女性	73	45	0.4	0.4	定型網膜色素変性	輪状暗点	消失	白内障手術後
6	65/女性	56	なし	1.2	1.0	後極部網脈絡膜萎縮症, 限局性網脈絡膜変性(1象限)	正常	*	
7	56/女性	50	30	光覚弁	0.9	片眼?限局性網脈絡膜変性(1象限以下)	*	*	白内障
8	76/男性	40	70	0.3	1.2	片眼 限局性網脈絡膜変性(2象限)	全般的沈下	低振幅	乾性角結膜炎, 老人性白内障
9	46/男性	15	なし	1.2	1.2	眼底白点症に類似	正常	低振幅	

HTLV-I: human T-cell lymphotropic virus type I, *: 検査せず

した。このような網膜脈絡膜変性病変は、7例で両眼に共通して、1例で片眼にみた。残る1例では片眼が白内障のために眼底が透見できなかったため、両眼罹患か片眼罹患かの評価は保留した。1例が軽度の前房混濁を、2例が硝子体混濁を、2例がシェーグレン症候群もしくは乾性角結膜炎を随伴した。

眼病変の発症年齢を該当する自覚症状から類推することができた7例をみると、30代が1例、40代が1例、50代が1例、60代以上が4例であった。すなわち、高年になってから網膜脈絡膜変性が顕著になる傾向があった。神経疾患HAMの発症との関係を類推することができた症例をみると、両者が相前後したのが4例、神経症状が先行したのが2例、眼症状が先行したのが2例であった。家族に網膜脈絡膜変性病変を示す症例はなかった。

4例(表1:症例1, 2, 3, 4)については、先に記述した³⁴⁾。以下に、それ以後に検索された5例の中から2例を選んで、症例の概要を記す。

症例5:75歳の女性。45歳頃に夜盲と視力低下をはじめて自覚し、緩慢に進行した。73歳頃から歩行障害がひどくなってきた。最近、鹿児島大学医学部附属病院第三内科ではHAMの診断を受けている。74歳の時、左眼の白内障手術を受けたが、視力の改善はなかった。両眼の角膜の裏面に茶色の色素が帯状に付着する。両眼の眼底には、黄斑部を残して、定型網膜色素変性に一致する顕著な変性病変がある。視神経乳頭は蠟様に萎縮する。視野検査では、中間部の障害が顕著で、中心部と周辺部に島状に視野が残る。網膜電図は記録できない。

症例8:76歳の男性。40歳頃から立位の維持が困難になり、50歳頃から下肢にしびれ感と感覚鈍麻を自覚し、やがて歩行困難を来した。神経学的検査でHAMと診断され、加えて軽度の糖尿病がある。70歳頃から、だんだん眼がかすんできたという。矯正視力は右眼0.3、左眼1.2、両眼の下方角膜に点状上皮剝離があり、涙液の分泌は中等度に低下している。水晶体後囊皮質下に軽度の混濁があるが、眼底はよく透見できる。右眼で、下方の網膜はmottledの所見が顕著である。灰白色の色素斑が散在する。糖尿病網膜症としての網膜血管変化はほとんどなく、視神経乳頭も正常である。周辺視野は健常であるが、中間部には広範囲に感度の低下がある。網膜電図は記録できるが、a波とb波の振幅は低下している。左眼は水晶体後囊皮質下が軽度に混濁するが、その他は眼底を含めて健常である。

2. 網膜色素変性と血清抗HTLV-I抗体

定型網膜色素変性と診断された118例(男性64例、女性54例)を対象として、血清中の抗HTLV-I抗体を所定の方法によって調べた。検索時の年齢は10~80歳で、男性と女性との間に年齢の差異(年齢平均、男性:53.6、女性:54.1)はなかった。これらの症例の所見は、主として年齢に依存して多様であったが、いずれも定型的な網

膜色素変性としての視機能異常と眼底所見とを示した。そして、眼以外には、神経症状を含めて特記すべき異常がなかった。これら118例の中で、血清中のHTLV-I抗体が陽性だったのは21例(17.8%)であった。

抗HTLV-I抗体陽性群および陰性群について家族歴を調べてみた。HTLV-I陽性群では4例中1例で、陰性群では32例中11例で、それぞれ家族歴が陽性であった。

3. 鹿児島県における網膜色素変性の患者数

定型網膜色素変性の診療患者に関する調査を依頼した鹿児島県内65眼科施設の中から、31施設(47.7%)から回答が寄せられた。平成6年5月の1か月間の診療患者数は合計61,850名で、定型網膜色素変性は合計409名(0.66%)であった。平成6年6月の1か月間の診療患者数は合計63,475名で、定型網膜色素変性は合計402名(0.63%)であった。

回答のあった31施設は、鹿児島市をはじめ県内各地に分布していた。回答のなかった施設にも同じように受診していると仮定すると、約850名の患者が県内にいることになる。鹿児島県の人口は約180万人であるから、およその患者数は人口10万当り48人(2,100人当たり1人)となる。ただし、これは定型網膜色素変性の患者がもれなく受診した場合であり、実際の患者数はこの数値をいくぶん上回るであろう。

IV 考 按

著者らがこれまでに検索したHTLV-I associated myelopathy (HAM) 100例の中で、網膜脈絡膜変性を示したのは、先に報告した4例³⁴⁾を合わせて9例(9.0%)である。これらの症例の臨床像を要約すると、①眼症状および神経症状は、50歳以後の高齢で相前後して発症する事例が多い。②検眼鏡および蛍光眼底造影検査によれば、定型網膜色素変性に類似する事例、あるいは変性病変が眼底の一部に限局する事例などがある。③視覚機能検査によれば、網膜脈絡膜変性の広がりや程度に対応した視野・網膜電図の異常を示す。④家族歴はいずれも陰性である。⑤網膜脈絡膜変性病変の原因を特定する所見はない。

このように、HAMにみる網膜脈絡膜変性の臨床像には、症例ごとにわずかながらばらつきがある。その中で、定型網膜色素変性と臨床診断される症例が3例を数えた。この場合、HAMと遺伝性網膜色素変性という、原因の異なる二つの疾病が偶然に合併したのかどうかを検討しておくことが大切である。まずは、HAMにみる網膜色素変性の頻度と一般集団におけるその頻度とを比較すればよいだろう。今回の観察事例を定型網膜色素変性に限ればHAMの3%となり、我が国における遺伝性定型網膜色素変性の最近の調査⁷⁸⁾と比較してもはるかに大きい。著者らは、このことをさらに明確にする目的で、当該地域における定型網膜色素変性について最近の実態

表2 HTLV-I associated myelopathy 症例における定型網膜色素変性の一般集団に対する相対頻度

HAM 患者	一般集団	オッズ比	χ^2	p
3/100	1/2,100*	64.9	45.8	<0.00001
3/100	1/1,000 #	30.9	21.1	0.00004
3/100	1/500 #	15.4	9.9	0.00168

HAM: associated myelopathy

*: 鹿児島県内眼科診療施設における調査資料から推定 (本文参照)

#: 推定値を調査資料よりも大幅に見積もった場合

を調査した。その結果、鹿児島県における定型網膜色素変性の患者数は2,100人当たり1人と推定された。そして、HAMにおける定型網膜色素変性の発生の一般集団に対するオッズ比を求めると、表2に示したように有意に大きい。この場合に用いた一般集団における定型網膜色素変性患者数の推定値は、実態を下回ることと考えられる。しかし、推定した数値よりもかなり大きめに見積もっても、オッズ比はなお有意に大きい。すなわち、HAMに観察される網膜脈絡膜変性、殊に定型網膜色素変性は偶然ではなくて意味のある合併であり、HTLV-I associated retinchoroidal degeneration (HARD)³⁾⁴⁾という病態のあることを示唆している。慢性進行性の脊髄症を主たる臨床像とするHAMは、HTLV-I感染を基盤として脊髄に慢性的な炎症から変性を来す病態であると把握されている⁸⁾。このような疾病に網膜脈絡膜変性が併発することは、それほど謎めいた事象ではないと考えられる。

現行の知識や診断技術では他に原因がみつからない、いわゆる定型網膜色素変性の多くはメンデルの遺伝法則に従う単一遺伝子病であり、その分子病理学的理解が進行している¹⁰⁾。家族歴が陰性の定型網膜色素変性の多くも遺伝子病であると想定され、遺伝子病としての実態がやがて判明してくるに違いない。それでもなお、定型網膜色素変性と臨床診断される事例には、殊に非家族性の事例には、恐らく少数ではあろうが表現型模写が含まれることを否定できない。その候補として、HTLV-I関連網膜脈絡膜変性が挙がるかも知れない。このような仮説が妥当であるならば、定型網膜色素変性におけるHTLV-Iの感染頻度は、一般集団におけるそれを有意に上回ると想像される。著者らは、このことを検討するために、定型網膜色素変性患者の血清中の抗HTLV-I抗体の測定を蓄積してきた。初期の集計⁶⁾では32例中8例(25.0%)が、資料を追加した今回の集計では118例中21例(17.8%)が、それぞれHTLV-I感染を示した。対照としての鹿児島県における一般集団の抗HTLV-I抗体陽性率は22.2%である⁶⁾。年齢あるいは性に依存して変動を示すことを考慮しても、定型網膜色素変性患者におけるHTLV-I感染率は、一般集団におけるそれと比較して有意な差異はなかった。すなわち、眼科で診療される

定型網膜色素変性の原因としてHTLV-Iが関与しているかも知れない、という作業仮説を支持する資料とはいえない。ぶどう膜炎HTLV-I associated uveitisがHAM患者だけでなく、キャリアにも発症するのに対し、網膜脈絡膜変性HARDはHAM患者に発症しても、キャリアの状態では発症しないことを示しているのかも知れない。あるいは、遺伝病としての網膜色素変性患者が対象のほとんどを占めて、他の原因によって網膜色素変性の臨床像を呈している症例は非常に少ないため、全体として調べると当然HTLV-I感染率は低下し、有意差がなくなるのかも知れない。

多数の症例を紹介して下さった鹿児島大学医学部第三内科・納光弘教授に感謝します。網膜色素変性の患者調査にご協力いただいた鹿児島県眼科医会所属の多くの先生方に感謝します。文部省科学研究費(一般研究B 03454417, 奨励研究A 03771230)および厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班(班長: 本田孔士教授)の補助を受けた。

本論文の要旨は、第98回日本眼科学会総会(平成6年4月、横浜市)で発表した。

文 献

- 1) 大庭紀雄, 中尾久美子: レトロウイルス HTLV-I と眼科臨床問題. 日眼会誌 78: 433-440, 1993.
- 2) 中尾久美子, 大庭紀雄, 猪俣 孟, 山本正洋, 大島健司, 林 英之, 他: HTLV-I associated uveitis の疫学と臨床に関する多施設共同研究. 日眼会誌 98: 858-865, 1994.
- 3) Nakao K, Ohba N, Isashiki M, Isashiki Y, Unoki K, Osame M: Pigmentary retinal degeneration in patients with HTLV-I associated myelopathy. Jpn J Ophthalmol 33: 383-391, 1989.
- 4) 中尾久美子, 大庭紀雄, 伊佐敷誠, 伊佐敷靖, 鶴木一彦: HTLV-I-Associated myelopathy にみられた網膜変性. あたらしい眼科 6: 1557-1559, 1989.
- 5) 関根伸子, 鈴木純一, 竹田宗泰, 五十嵐保男, 中川喬, 渡辺年秀, 他: 片眼性黄斑変性を初発症状とした HTLV-I associated myelopathy の1症例. 日眼会誌 97: 135-140, 1993.
- 6) Nakao K, Matsumoto M, Ohba N: Seroprevalence of antibodies to HTLV-I in patients with ocular disorders. Br J Ophthalmol 75: 76-78, 1991.
- 7) 早川むつ子, 藤木慶子, 佐渡一成, 金井 淳, 松村美代, 本田孔士, 他: 定型網膜色素変性の集団遺伝学的検討(18施設調査). 厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班, 平成4年度研究報告書, 189-192, 1992.
- 8) 玉腰暁子, 大野良之, 柳川 洋, 中村 努, 松井瑞夫, 早川むつ子, 他: 原発定型網膜色素変性の全国推計受療患者数. 厚生省特定疾患網膜脈絡膜萎縮症調査研究班, 平成5年度研究報告書, 195-196, 1993.
- 9) 納 光弘: HAM 研究の最近の進歩. 神経研究の進歩 35: 735-745, 1991.
- 10) 大庭紀雄: 眼科診療と遺伝病, 大庭紀雄(編): 眼科診療に必要な遺伝学. 文光堂, 東京, 1995.