

南関東地方における種々の眼疾患患者の抗 human T-cell lymphotropic virus type I 抗体の検討

後藤 香織¹⁾, 栗田 正幸¹⁾, 渡辺 奈美¹⁾, 尾木 明子¹⁾
 飯島 康仁¹⁾, 花尻真智子¹⁾, 佐伯 宏三¹⁾, 大野 重昭²⁾

¹⁾小田原市立病院眼科, ²⁾横浜市立大学医学部眼科学教室

要 約

近年, human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) と内因性ぶどう膜炎をはじめとする種々の眼疾患との関係が注目されている。しかし, これまでの報告の大部分は九州地方からのもので, その詳細な発症機序は依然不明瞭である。そこで我々は, 従来抗 HTLV-I 抗体陽性率が低いとされている南関東地方における種々の眼疾患患者の抗 HTLV-I 抗体陽性率を探索し, 臨床的検討を行った。1,350 例中 40 例 (2.96%) で抗 HTLV-I 抗体が陽性であったが, 種々の眼疾患の間には陽性率に有意差がみられなかった。一方, 抗 HTLV-I 抗体陽性者のぶどう膜炎発症率に関しては, 九

州地方からの移住者 9 例中 4 例 (44.4%) がぶどう膜炎を発症したのに対し, 生来関東地方に居住している陽性者は 26 例中わずか 2 例 (7.7%) にしかぶどう膜炎を発症せず, 両群の間には統計学的有意差がみられた ($p < 0.05$)。他の眼疾患との関係では, 症例数は少ないが上強膜炎患者 7 例中 3 例 (42.9%) に抗 HTLV-I 抗体陽性者がみられた。(日眼会誌 99:959-963, 1995)

キーワード: Human T-cell lymphotropic virus type I, 南関東地方, 発症率, 内因性ぶどう膜炎, 上強膜炎

Seroprevalence of HTLV-I in Various Ocular Diseases in Central Japan

Kaori Goto¹⁾, Masayuki Kurita¹⁾, Nami Watanabe¹⁾, Akiko Ogi¹⁾,
 Yasuhito Iijima¹⁾, Machiko Hanajiri¹⁾, Kozo Saeki¹⁾ and Shigeaki Ohno²⁾

¹⁾Division of Ophthalmology, Odawara Municipal Hospital

²⁾Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine

Abstract

Recently human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) has been shown to be responsible for a kind of uveitis in southwestern Japan, where HTLV-I infection is highly endemic. To investigate further the association of HTLV-I with various ocular diseases, we studied HTLV-I seroprevalence in 1,350 patients in central Japan, where HTLV-I infection is not endemic. Of 1,350 patients with various ocular diseases, 40 (2.96%) were seropositive for the retrovirus. There was no statistically significant difference in HTLV-I seroprevalence among various ocular diseases. Four of 9 (44.4%) seropositive cases from southwestern Japan deve-

loped HTLV-I associated uveitis (HAU), whereas only 2 of 26 (7.7%) seropositive cases from central Japan developed HAU. The difference was statistically significant ($p < 0.05$). This suggests that the incidence of HAU could be influenced by environmental or hereditary factors. On the other hand, 3 of 7 (42.9%) patients with episcleritis showed HTLV-I infection. (J Jpn Ophthalmol Soc 99:959-963, 1995)

Key words: HTLV-I, Endogenous uveitis, Central Japan, Incidence rate of HAU, Episcleritis

別刷請求先: 236 神奈川県横浜市金沢区福浦 3-9 横浜市立大学医学部眼科学教室 大野 重昭
 (平成6年10月24日受付, 平成7年4月8日改訂受理)

Reprint requests to: Shigeaki Ohno, M.D. Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine, 3-9 Fuku-ura, Kanazawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa-ken 236, Japan
 (Received October 24, 1994 and accepted in revised form April 8, 1995)

I 緒 言

Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) は、成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia/lymphoma) の原因として発見されたヒトレトロウイルスである¹⁾。

近年 HTLV-I が種々の炎症性眼疾患を生ずることが判明しており^{2)~4)}、眼科領域においても注目されている。一方、その分布は西南日本に偏在しており、眼疾患に関する報告も大部分がこの地方のものである^{2)~5)}。そこで我々は、従来 HTLV-I の感染が低いとされている南関東地方における種々の眼疾患患者の抗 HTLV-I 抗体を検索し、臨床的検討を加えたのでここに報告する。

II 対象および方法

対象は、1992年6月から1994年8月までに小田原市立病院眼科を受診した1,350例(男性513例、女性837例)である。年齢は1~99歳、平均64.1歳であった。

血清抗 HTLV-I 抗体の測定は、患者の同意を得たうえ採血し、ゼラチン凝集法 (PA 法) で行い16倍以上を陽性とした。さらに、陽性者はウエスタンブロット法 (WB 法) で確認した。眼科的検査として、視力、眼圧、前眼部、隅角および眼底の諸検査を行い、必要に応じ蛍光眼底撮影も行った。また、抗 HTLV-I 抗体陽性者に対しては、血液一般検査、末梢血液像、生化学検査、尿検査、胸部 X 線撮影、神経学的検査などの全身検査を追加した。また、十分に説明し患者の同意を得た場合に限り

前房水を0.1~0.15 ml 採取し、HTLV-I プロウイルスゲノムの検出を行った。プロウイルスゲノムの検出は、プライマーに5'-7358 CGGATACCCAGTCTACGTGT 7377-3' (sense) と3'-7516 GCTACCTGCGCAATAGCCGAG 7496-5' (anti-sense) を用い、polymerase chain reaction 法 (PCR 法) で30回増幅し pX 領域の検出を行った。統計学的有意性については、 χ^2 値を用いて検定した。

III 結 果

表1に種々の眼疾患患者の抗 HTLV-I 抗体陽性率を示す。1,350例中40例(2.96%)に陽性者を認め、患者の年齢が高くなるにつれ陽性率は増加した。陽性者40例中9例は九州地方からの移住者であり、また4例(10%)に輸血歴を認めた。血液疾患や神経疾患を伴う陽性者はいなかったが、原因不明のぶどう膜炎を伴ったバセドウ病患者が2例認められた。

原因不明のぶどう膜炎患者と他の眼疾患患者との間には、抗 HTLV-I 抗体陽性率に有意差がなかったが、原因不明のぶどう膜炎を伴った陽性者は HTLV-I 関連ぶどう膜炎 (HAU) の典型的眼症状⁴⁾⁶⁾⁷⁾を呈した。さらに、HAU と考えられた6例中前房穿刺が可能だった2例の前房内炎症細胞から pX 領域の HTLV-I プロウイルスゲノムが PCR 法で検出された。

一方、抗 HTLV-I 抗体陽性者のぶどう膜炎発症率に関しては、九州地方からの移住者9例中4例(44.4%)に

表1 疾患別の血清抗 human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) 抗体陽性率

種々の眼疾患	年 齢					合計 (%)
	0~19	20~39	40~59	60~79	80~99	
診断のついたぶどう膜炎	0/1	0/17	0/40	1/23	0/3	1/84(1.19)
ベーチェット病		0/7	0/8	0/1		0/16(0)
サルコイドーシス		0/3	0/8	1/5		1/16(6.25)
フォークト・小柳・原田病		0/2	0/9	0/3		0/14(0)
ヘルペス性ぶどう膜炎		0/4	0/2	0/7	0/2	0/15(0)
ポスナー・シュロスман症候群			0/6	0/3		0/9(0)
急性前部ぶどう膜炎		0/1	0/2			0/3(0)
トキソプラズマ症			0/2	0/3		0/5(0)
その他	0/1		0/3	0/1	0/1	0/6(0)
原因不明のぶどう膜炎	0/6	1/23	3/66	1/38	1/3	6/136(4.41)
ぶどう膜炎以外の眼疾患	0/54	0/72	6/289	21/576	6/139	33/1,130(2.92)
白内障	0/9	0/22	2/162	16/429	6/123	24/745(3.22)
網膜剥離	0/5	0/7	1/35	1/27	0/2	2/76(2.63)
糖尿病網膜症		0/8	0/35	1/30	0/2	1/75(1.33)
緑内障	0/2	0/5	0/17	1/30	0/2	1/56(1.79)
網膜静脈閉塞症			0/1	1/23	0/2	1/26(3.85)
老人性黄斑変性症			0/3	0/17	0/5	0/25(0)
強膜炎		0/3	0/9	0/4		0/16(0)
網膜色素変性症			1/5	0/5	0/3	1/13(7.69)
上強膜炎			2/5	1/2		3/7(42.9)
その他	0/38	0/27	0/17	0/9		0/91(0)
合計	0/61(0)	1/112(0.89)	9/395(2.28)	23/637(3.61)	7/145(4.83)	40/1,350(2.96)

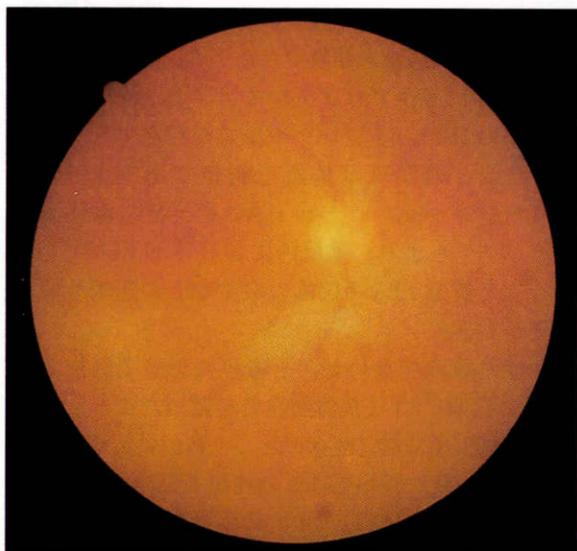


図1 Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) 関連ぶどう膜炎患者の右眼眼底写真。後極部の膜状硝子体混濁と軽度の網膜血管の拡張を認めたが、出血や白斑などは認めなかった。

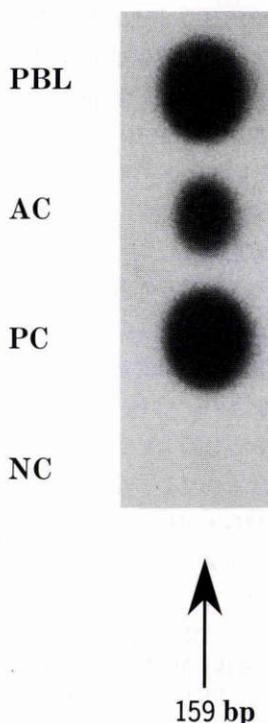


図2 HTLV-I プロウイルスゲノムの電気泳動所見。PBL：末梢血リンパ球，AC：前房内炎症細胞，PC：positive control，NC：negative control。前房内の炎症細胞より PCR 法で pX 領域の HTLV-I プロウイルスゲノムが検出された。

HAU と考えられるぶどう膜炎を発症したのに対し、先祖代々関東地方に居住している陽性者では 26 例中 2 例 (7.7%) にしかぶどう膜炎を発症せず、両群間には統計学的有意差がみられた ($p < 0.05$, Fisher's exact probability test)。

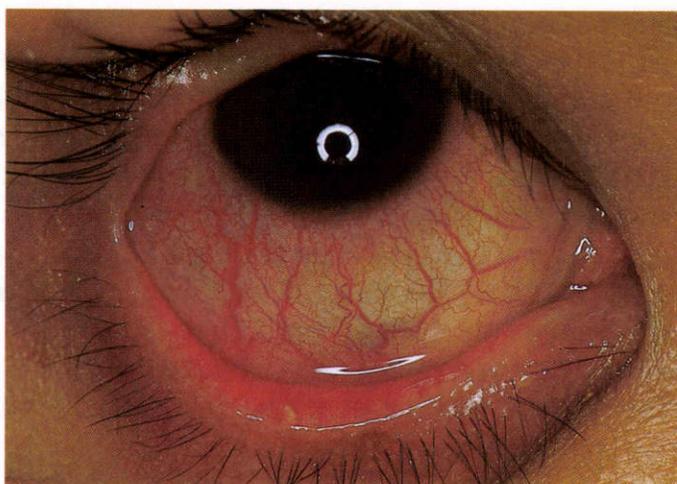


図3 上強膜炎患者の右眼前眼部写真。強い球結膜充血と軽度の結膜浮腫を認める。

他の眼疾患との関連では、症例数は少ないが上強膜炎患者 7 例中 3 例 (42.9%) に抗 HTLV-I 抗体陽性者を認めた。

以下に、代表症例を示す。

症例 1：57 歳，女性。

主 訴：両眼の霧視。

既往歴：1993 年 4 月からバセドウ病でメチマゾール内服中。

現病歴：1993 年 6 月初旬から両眼の霧視を自覚したため、6 月 12 日当科を受診した。

出身地：神奈川県。両親は東京都，夫は神奈川県出身であった。

初診時所見：視力は右眼 0.6 (0.8)，左眼 0.8 (0.8) で、眼圧は両眼とも 16 mmHg であった。両眼とも前房と前部硝子体中に中等度の炎症細胞がみられた。虹彩と隅角に結節はみられなかったが、微細な角膜後面沈着物が見られた。眼底検査では、両眼とも中等度の硝子体混濁と軽度の血管拡張がみられた (図 1)。

検査所見：抗 HTLV-I 抗体が PA 法で 2,048 倍と高値であった以外は、血液像や神経学的検査などいずれも正常であった。前房内炎症細胞から pX 領域の HTLV-I プロウイルスゲノムが PCR 法で検出された (図 2)。

経 過：HTLV-I 関連ぶどう膜炎と診断し、副腎皮質ステロイド薬と散瞳剤の点眼で経過をみたところ、前房と硝子体の炎症は徐々に減少し、治療開始後 3 週間で両眼とも視力は 1.0 (1.0) に回復した。その後、副腎皮質ステロイド薬の点眼回数を漸減したが、炎症の再燃はなく落ちついている。

症例 2：64 歳，男性。

主 訴：右眼の充血。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1993 年 8 月から右眼の充血と軽度の眼痛を自覚したため、8 月 15 日当科を受診した。

出身地：神奈川県。両親も神奈川県出身。

初診時所見：視力は両眼とも0.9(0.9)で、眼圧は両眼とも17mmHgであった。右眼に強い球結膜充血を認め、軽度の結膜浮腫を伴っていた(図3)。両眼に軽度の白内障を認めたが、前房内に炎症はなかった。眼底検査では両眼とも異常所見はなかった。

検査所見：抗HTLV-I抗体がPA法で128倍と高値であった以外、異常所見はみられなかった。

経過：原因不明の上強膜炎と診断し、副腎皮質ステロイド薬の点眼で経過観察した。充血と眼痛は副腎皮質ステロイド薬によく反応し2週間で消失したが、副腎皮質ステロイド薬を漸減すると何度も再燃した。

IV 考 按

HTLV-Iは、成人T細胞白血病¹⁾や痙性脊髄麻痺(HTLV-I associated myelopathy, HAM)⁸⁾の原因となるヒトレトロウイルスである。このウイルスの感染経路としては母児感染が主であり、他に輸血や夫から妻への感染が知られている。一方、その分布は世界的にみても西南日本、中部アフリカ、メラネシア、そしてカリブ海諸島に限局している⁹⁾。近年、HTLV-I感染と種々の臓器の炎症性疾患との関連が報告¹⁰⁾¹¹⁾されており、“HTLV-I関連症候群”という概念が提唱されている。

眼疾患に関しては、以前から内因性ぶどう膜炎との関連が注目されており、その後の血清疫学的研究、臨床像の解析、分子生物学的研究により^{12)~14)} HTLV-Iがある種の内因性ぶどう膜炎(HTLV-I associated uveitis, HAU)を生じることは間違いない。しかし、これまでHAUの大部分は九州地方で報告^{2)~4)}されており、他の地方からの報告¹⁵⁾¹⁶⁾は極めて少ない。これは、主にHTLV-I感染者が圧倒的に九州地方に多く、他の地方には少ないためと思われたが、今回の調査では、原因不明のぶどう膜炎患者と他の眼疾患患者との間に抗HTLV-I抗体陽性率に有意差はなかった。しかも、抗HTLV-I抗体陽性者のHAU発症率は、九州地方からの移住者9例中4例(44.4%)がHAUを発症したのに対し、先祖代々関東地方に在住している者では26例中わずか2例(7.7%)にしかHAUを発症せず、HAUの発症には環境要因や免疫遺伝的背景が強く関わっていると考えられた。特に九州地方出身者の人種の起源は関東地方出身者のそれとは異なっていると考えられており、HTLV-Iに対する個体の反応様式が遺伝的にある程度決定されている可能性が高い。今後、HLAを含む免疫遺伝学的研究がHAUの発症機構の解明に不可欠と思われる。一方、HAU患者中2例にバセドウ病の既往を持ち、メチマゾールの内服治療中であったことも注目される。HAUとバセドウ病との関連は今までも指摘されているが⁴⁾¹⁷⁾、同様の関連が関東地方でも認められ、両疾患の因果関係が示唆された。さらに、その大部分がメチマゾール

で治療開始後にHAUを発症していることも非常に興味深い。今回、前房水を採取できたHAU患者2例とも前房内からHTLV-Iプロウイルスゲノムが検出されたが、前房内にHTLV-Iプロウイルスが存在することとHAUの発症との関係は依然不明瞭である。一方、HTLV-I抗体率が高いことがHAUの発症に重要であるという報告¹⁸⁾もあり、前房内におけるHTLV-I感染細胞の存在と抗HTLV-I抗体の産生率との関係を検討する必要がある。

一方、症例数は少ないが、上強膜炎患者7例中3例(42.9%)に抗HTLV-I抗体陽性者を認めたことも注目される。上強膜炎は自覚症状に乏しく自然に治癒することが多いため、我々眼科医はこの疾患を軽視しがちである。これまでにも抗HTLV-I抗体陽性者に生じた上強膜炎の報告²⁾⁵⁾があるが、再発性の上強膜炎を初発症状とした成人T細胞白血病の報告¹⁹⁾もあり、上強膜炎の原因を精査することは大切である。上強膜炎とHTLV-I感染との関係は不明であるが、HTLV-Iが上強膜の線維芽細胞や血管内皮細胞に感染し、これらの細胞の膜抗原を変化させると、Tリンパ球を中心とした免疫担当細胞との間に免疫反応が起こり、局所に炎症が生じ得る。実際、*in vitro*ではHTLV-Iが線維芽細胞や血管内皮細胞に感染することが証明されており²⁰⁾、また、上強膜炎患者の上強膜からHTLV-Iプロウイルスゲノムが検出された報告¹⁹⁾もあり、上強膜炎とHTLV-I感染には何らかの因果関係があると思われる。

今回の調査でHTLV-I感染者が南関東地方にも存在し、炎症性眼疾患を生じることがわかった。一方、その発症機構にはHTLV-I感染に加え、他の要因が関わっていることが示唆され、今後の分子遺伝学的検索がHAUをはじめとする“HTLV-I関連症候群”の発症機構の解明に不可欠と思われる。

なお、本論文の要旨の一部は、英文論文としてJapanese Journal of Ophthalmology (38: 175-177, 1994)に発表した。

文 献

- 1) Yoshida M, Seiki M, Yamaguchi K, Takatsuki K: Monoclonal integration of human T-cell leukemia provirus in all primary tumors of adult T-cell leukemia suggests causative role of human T-cell leukemia virus in the disease. Proc Natl Acad Sci 81: 2534-2537, 1984.
- 2) Ohba N, Matsumoto M, Sameshima M, Kabayama Y, Nakao K, Unoki K, et al: Ocular manifestations in patients infected with human T-lymphotropic virus type I. Jpn J Ophthalmol 33: 1-12, 1989.
- 3) Nakao K, Ohba N, Matsumoto M: Noninfectious anterior uveitis in patients infected with human T-lymphotropic virus type I. Jpn J Ophthalmol 33: 472-481, 1989.

- 4) 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.
- 5) 河野高伸, 有田達生, 岡村良一: Human T-lymphotropic virus type I 感染者にみられた眼症状について. *眼紀* 41: 2182-2188, 1990.
- 6) Yoshimura K, Mochizuki M, Araki S, Miyata N, Yamaguchi K, Tajima K, et al: Clinical and immunologic features of human T-cell lymphotropic virus type I uveitis. *Am J Ophthalmol* 116: 156-163, 1993.
- 7) Ohba N, Nakao K, Isashiki Y, Kaminagayoshi T, Sonoda S, Yashiki S, et al: Clinical features of HTLV-I associated uveitis determined in multicenter collaborative study. *Jpn J Ophthalmol* 38: 168-174, 1994.
- 8) Osame M, Usuku K, Izumo S, Ijichi N, Amitani H, Igata A, et al: HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* 1: 1031, 1986.
- 9) Blattner WA: Epidemiology of HTLV-I and associated diseases. In: Blattner WA (Ed): *Human Retrovirology: HTLV*. Raven Press, New York, 251-265, 1990.
- 10) Maruyama I, Tihara J, Sakashita I, Mizoguti R, Mori S, Usuku K, et al: HTLV-I associated bronchopneumonopathy—A new clinical entity? —. *Am Rev Respir Dis* 46: 137, 1988.
- 11) Nishioka K, Maruyama I, Sato K, Kitajima I, Nakajima Y, Osame M: Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-I. *Lancet* 1: 441, 1989.
- 12) 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 I 型 (HTLV-I) キャリアーにみられるぶどう膜炎—第 1 報. 血清疫学研究—. *日眼会誌* 97: 726-732, 1993.
- 13) 吉村浩一, 嶋田伸宏, 白尾 真, 望月 學, 荒木新司, 宮田典男, 他: ヒト T リンパ球向性ウイルス I 型 (HTLV-I) キャリアーにみられるぶどう膜炎—第 2 報. 臨床像の解析—. *日眼会誌* 97: 733-740, 1993.
- 14) 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 I 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—. *日眼会誌* 97: 741-746, 1993.
- 15) 稲村幹夫, 内尾英一, 岡田和四郎, 佐伯宏三, 日野英忠, 大野重昭: ぶどう膜炎患者における抗 HTLV-I 抗体の検索. *臨眼* 44: 898-899, 1990.
- 16) 岡本珠美, 小竹 聡, 笹本洋一, 成田光生, 富樫武弘: HTLV-I キャリアーにみられたぶどう膜炎の 2 症例. *臨眼* 47: 740-741, 1993.
- 17) Nakao K, Ohba N, Otsuka S, Okubo A, Yanagita T, Hashimoto N, et al: HTLV-I associated uveitis and hyperthyroidism. *Jpn J Ophthalmol* 38: 56-61, 1994.
- 18) 中尾久美子, 伊佐敷靖, 宇都美幸, 大庭紀雄, 川野晃嗣: HTLV-I associated uveitis の前房水抗 HTLV-I 抗体. *日眼会誌* 98: 866-871, 1994.
- 19) Goto K, Sugita M, Okada K, Hatano H, Ishiguro N, Yoshiki T, et al: Recurrent episcleritis associated with adult T-cell leukemia. *Br J Ophthalmol* 77: 743-744, 1993.
- 20) Hoxie JA, Matthews DM, Cines DB: Infection of human endothelial cells by human T-cell leukemia virus type I. *Proc Natl Acad Sci* 81: 7591, 1984.