

の程度を評価する。また、患者自身による治療効果の評価は極めて重要である。治療が日常の生活動作レベルやQOLの改善につながっているか、副作用によって悩んでいないか等を全般的に判断することが求められる。Visual Analog Scale (VAS) を利用して全般的な改善度を把握すると、定量的に評価することが可能である。

#### b. 髄液検査による炎症所見の改善

治療有効性のモニタリングとして、髄液の細胞数、ネオプテリン、CXCL10濃度の低下は有用である。

#### c. 脊髄MRI所見の改善

急速進行期に脊髄MRIにて脊髄腫大やT2WIで高信号、あるいは造影MRIで造影効果を認める症例があるが、このような例では治療後のMRI検査が有用である。メチルプレドニゾン大量静注や経口ステロイド投与後、これらの異常所見が改善することが多い。

### 5. HAMの臨床治験状況

#### a. 抗CCR4抗体療法

HAMは、HTLV-1感染CD4陽性細胞が脊髄に浸潤して炎症を起こすことで発症する。従って、HTLV-1感染細胞を減らすあるいは根絶することでHAMの進行を阻止することが可能となると考えられる。ケモカイン受容体の一つであるCCR4 (C-C chemokine receptor type 4) は、生体内の多くのHTLV-1感染細胞の表面に発現している。ヒト化抗ヒトCCR4抗体(モガムリズマブ)は協和発酵キリン(株)で開発され、CCR4陽性感染細胞に結合し抗体依存性細胞傷害(ADCC)活性によって感染細胞を破壊する作用を示す。ATLにおいても白血球細胞が主にCCR4陽性であることから、その治療に一定の効果を受けており、ATLの治療薬として保険承認されている薬剤である。現在、聖マリアンナ医科大学で医師主導治験としてHAMに対する臨床治験が行われており、フェーズ2aまで進んでいる。

- 29 -

#### b. プロスルチアミン療法

プロスルチアミンはビタミンB1とアリシンによって合成されたアリチアミン誘導体の一つであり、アリナミンとして知られている薬剤である。試験管内でHTLV-1感染細胞にプロスルチアミンを添加することで、感染細胞の細胞死が認められた。長崎大学でHAM24例に臨床研究が行われ、重症の軽減、歩行障害および排尿障害の改善、および軽度ながら末梢血リンパ球中のHTLV-1プロウイルス量の減少が報告されている。

#### c. HAL医療用下肢タイプ

HAMでは痙性歩行が主であり、経過が長い症例では痙性の変化も加わり、歩行障害は次第に進行していくことが多い。HAL医療用下肢タイプHAL-HN01(サイバダイン社)は、脊髄性筋萎縮症などに保険適応となり、歩行障害の治療に用いられている。国立病院機構新潟病院の研究グループは、このHAL医療用下肢タイプを用い、HAMの歩行障害の改善を目指して、新たな治療実用化のための医師主導治験を行っている。

#### 文献

- 1) Osame M, Matsumoto M, Usuku K, et al. Chronic progressive myelopathy associated with elevated antibodies to HAUMAN T-lymphotropic virus type I and adult T-cell leukemia like cells. *Ann Neurol*. 21:117-122, 1987
- 2) Osame M, Igata A, Matsumoto M, et al. HTLV-I-associated myelopathy (HAM) Treatment trials. Retrospective survey and laboratory findings. *Hematol Rev*. 3: 271-284, 1990
- 3) Nakagawa M, Nakahara K, Maruyama Y, et al. Therapeutic trials in 200 patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol*. 2(5): 345-355, 1996
- 4) Duncan J, Rudge P. Methylprednisolone therapy in tropical spastic paraparesis. *J Neuro Neurosurg Psychiatry*. 53: 173-174, 1990.
- 5) Croda M, de Oliveira A, Vergara M, et al. Corticosteroid therapy in TSP/HAM patients: the results from a 10 years open cohort. *J Neurol Sci*. 269: 133-137, 2008
- 6) Izumo S, Goto I, Itoyama Y, Okajima T, Watanabe S, Kuroda Y, Araki S, Mori M, Nagataki S, Matsukura S, Akamine T, Nakagawa M, Yamamoto I, Osame M. Interferon-alpha is effective in HTLV-I-associated myelopathy: a multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Neurology*. 46(4):1016-21, 1996
- 7) Kataoka A, Imai H, Inayoshi S, Tsuda T. Intermittent high-dose vitamin C therapy in patients with HTLV-I associated myelopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 56(11):1213-6, 1993

- 30 -

## 付録1: HAM患者のサポート Q&A

Q1. 母がHAMと診断されました。自分も含め家族に感染がないかどこで検査できますか？

A: HTLV-1感染の有無は、採血で血清抗HTLV-1抗体の有無を検査します。外注検査で可能なので、基本的にはどこの医療機関でも検査できます。検査したい項目「血清抗HTLV-1抗体検査」をはっきりと申し出たほうがスムーズに検査を受けられるでしょう。16歳以上なら保健所で無料検査可能な場合があります。妊婦の方は現在、妊婦検診の検査項目に入っています。献血で、抗HTLV-1抗体検査結果通知にチェックをすると、陽性者のみ報告がきます。乳幼児の場合は小児科で検査してもらってください。3歳未満では、母親からの移行抗体による陽性や、あとで陽転化する可能性があり、判断が難しい例があります。

Q2. HAMは、治療費を含め補助をうけられる制度がありますか？

A: HAMは、公費負担の特定疾患に指定されているので、対象者は難病指定医の診断のもと申請できます。それ以外の補助を受ける場合、身体障害者手帳(肢体不自由用)、障害年金、介護保険制度がありますので、都道府県の難病相談支援センターにお問い合わせ下さい。

Q3. HAMの特定疾患対象者はどういふのですか？

A: 運動機能障害が片手によるつたい歩きより重症の方が、日常生活の重症度バーサルインデックス (B.I) が85点以下(制限がある人)の方になります。

Q4. 生活保護、身体障害者手帳を持っている人は特定疾患申請できますか？

A: 生活保護で対象者は生活保護課から通知書が来ますので、原則申請が必要となります。身体障害者手帳を持っている方も公費負担分、最初の支出額が減少するので、特定疾患申請されるといいと思います。

Q5. 自宅に手すりをつけるなど部屋の改装をしたいのですが、補助をうけられますか？

- 31 -

A: 自費で全部まかなえない場合、介護保険や身体障害者手帳(1、2級)を利用して、負担軽減が可能です。但し、補助金には限度額があるので、見積りもりのとき相談してください。介護保険では、住宅改修支給が20万円上限で9割補助です。不明な場合は、相談支援センター、病院内ソーシャルワーカー、地域包括支援センター、各都道府県の難病相談センターにお問い合わせください。身体障害者手帳を利用する場合、許可があるのに時間がかかります。

Q6. 介護保険の申請はどうするのですか？

A: ご本人か家族が市区町村の窓口で、現在、かかりつけの主治医を指定して、申請してください。主治医宛てに市区町村から主治医意見書が送られて、記載後、市区町村に送られます。その後、調査員が自宅か、入院中であれば、病院のほうに調査に来て、コンピューター入力で審査されます。この際、必ず、家族か、患者さんをよく知る人がそばについていることが必要です。審査結果が出たら、定期的な更新がありますので、必ず、かかりつけ医を受診して下さい。病院入院中は、ソーシャルワーカーが申請手続きの代行をする場合もあります。なお、状態が悪化した場合は、介護保険の区分変更申請がいつでもできます。

Q7. 車椅子や補装具の補助、タクシー代などの控除やサービスをうけるにはどうしたらいいですか？

A: 都道府県の窓口で身体障害者手帳(肢体不自由)の申請をします。身体障害者診断書・意見書(肢体不自由)は、身体障害福祉法15条の指定医資格のある医師に記載してもらえます。基本的に、症状(障害)が固定してから6ヶ月以上経過していることが申請の条件です。地域によっては、交付後も再認定の義務のある地域があり、都道府県のホームページで確認して下さい。実際、役に立つサービス、控除がうけられるのは、身体障害者手帳の2級以上です。

Q8. 年金を払っていて、経済的補助を受けたい場合はどうしたらいいですか？

A: 障害年金診断書の申請が可能です。但し、年金加入者のみが受け取れます。病気が発症して1年6ヶ月後から申請可能です。診断書代は3,150円から7,350円までと病院施設で異なりますので、病院の受付でお問い合わせ下さい。身体障害者手帳の等級とは異なります。

- 32 -

Q9. 在宅療養していますが、訪問リハビリテーションや訪問入浴、ホームヘルパーを頼む場合はどうしたらいいですか？

A: 介護保険を申請したうえで、かかりつけ病院のソーシャルワーカーに相談するか、ケアマネジャーのいる相談支援センターや地域包括支援センターに相談してください。

Q10. 独り暮らしですが、食事の配達とか頼めますか？

A: 現住所のある地域包括支援センターに各自で連絡すると、調査のうえ、訪問給食サービスが受けられます。地域センターの連絡先がわからない場合、自治体の長寿福祉課などの担当部署にお問い合わせください。

Q11. 自己導尿していますが、泌尿器科以外でも導尿セットは手に入りますか？

A: 通常、泌尿器科以外でも手に入りますが、常時、準備されてないので注文になります。泌尿器科でもらったほうが、在宅自己導尿指導管理料とるので割安です。夜間のみ装着するナイトバルーンや使い捨て導尿セットなど種々のタイプのセットがあるので、泌尿器科で入手したほうがよいかも知れません。

Q12. 下肢のつっぱりが強いので、鍼灸・マッサージをうけたいのですが、保険でできないでしょうか？

A: 通常は健康保険適応外です。但し、医療施設の診断書を持参すれば、医療券が発行され保険内で可能です。マッサージと鍼灸は同時にできません。訪問鍼灸・マッサージも同様です。

かかる費用は、例をあげると下記の通りです。

(マッサージ・四肢・頸幹5部位)

マッサージ1部位につき260円、往診診療(2Km以内) 1,860円

260円×5部位+1,860円=3,160円

(3割負担で948円、1割負担 316円)

Q13. 身体障害者手帳を持っていますが、障害年金診断書の申請ができますか？

A: 申請できます。

- 33 -

Q14. 通所リハビリテーションをしています、物理療法も同時に受けられますか？

A: 両方受けられます。但し、2箇所で理学療法士が行うリハビリテーションはできません。

Q15. 在宅でリハビリテーションをしたいのですが、いい方法がありますか？

A: HAM の場合、毎日リハビリテーションが必要で、排尿・排便のために腹筋・骨盤筋力増強、体幹維持のためにインナーマッスル増強、両下肢変形を防ぐための起立台訓練、下肢筋のストレッチ・リラクゼーション・筋力増強が必要です。通所困難であれば、訪問リハビリを派遣可能な施設にご相談ください。在宅でのリハビリテーションの方法をビデオにしている施設もあります(鹿児島市の大瀬病院、京都府立医科大学神経内科)。

Q16. 車椅子を購入する場合、どうすればいいですか？

A: 身体障害者手帳でつく場合と自分で作る場合で、かかる時間が異なります。福祉装具をそろえているところは既製品がありますが、介助用になります。できれば、車椅子を体型に応じて計測してもらい、オーダーメイドで技士さんに作製してもらったほうが日常生活には便利になります。電動車椅子も折りたたみ式や、キャタビラ式などがあります。

Q17. レスパイト入院の説明がありました、ショートステイと何が違いますか？

A: レスパイトとは、介護から離れられずにいる家族を一時的に、一定の期間、障害児(者)の介護から開放することによって、日頃の心身の疲れを回復するための援助と定義されています。実際は、緊急のショートステイができない場合、病院に一時入院するものです。ショートステイのように期間限定はありません。多くは、介護者が用事で長期に家を空けたり、介護者が入院したり、介護疲れがあったりした場合になります。日頃、緊急で入院可能な施設を見つけておく事が大事です。東京都ではレスパイト入院を患者・家族からの登録制として、レスパイト入院用のベッドを確保して東京都福祉保険局が予約を管理しています。都道府県によって制度が異なりますので、県のホームページをご覧ください。

- 34 -

Q18. よく腎盂腎炎をおこして泌尿器科を受診しますが、泌尿器科以外のところで治療してもいいですか？

A: HAM の場合、お酒を飲みすぎた後や、水分摂取不良、突然尿が出なくなったとき尿路感染症を起こしやすいようです。抗生剤などによる治療がすぐに行えるように、泌尿器科のかかりつけ医を決めておくようにしてください。

Q19. HAM を専門にみてる施設を教えてください。

A: 日本から HTLV ウイルスをなくす会から発行された「教えて！HTLV-1 のこと」に主な施設が掲載されています。また、「HTLV-1 情報サービス」というウェブサイト(<http://www.htlv1joho.org/>)でも、診療施設を検索することができます。HAM の項目をご覧ください。

Q20. HAM 患者が利用可能な公的社会的資源には、どのようなものがありますか？

A: 便利なサービスの確保や補助費について簡単に紹介します。

1. 身体障害者手帳(肢体不自由)  
2 級以上で各種サービスの控除があります(通院用の車のガソリン代、タクシー代、車椅子や補装具の補助、自宅改修補助など)。原則、症状が固定されてから6ヶ月以降に申請が可能となります。
2. 障害年金  
経済的補助として年金加入者が受け取れるものですが、身体障害者手帳の等級とは異なります。発症1年6ヵ月後、就労が困難な場合に申請可能です。
3. 介護保険  
通常65歳以上で受けられるサービスです。  
  
サービスの内容は、デイサービス(通所介護)、デイケア(通所リハビリテーション)、居宅療養管理指導、ホームヘルプ、訪問入浴、訪問リハビリテーション、訪問介護、住宅改修費支給(20万円上限で購入費の9割補助)、福祉用具レンタル、特定福祉用具販売(腰掛便座、入浴補助用具、特殊尿器、簡易浴槽、移動用リフトのつり具:10万円上限で購入費の9割支給)、ショートステイ、特定施設

- 35 -

入居者生活介護(有料老人ホーム等)に入居している高齢者に対する介護)などがあります。

4. 介護者が不自由、独り暮らしで食事サービスが必要な場合  
現住所のある地域包括支援センターへ各自が連絡し、訪問給食手続きをしてください。

Q21. HAM 患者で手術時の注意がありますか？

眼科・皮膚科・口腔外科の手術時は特にありません。整形外科疾患(大腿骨骨折、脊柱・膝関節)の手術後、一時的に痙攣が増悪することがあるので、注意が必要です。

- 36 -

## 付録 2:HAM 関連情報サイト

### 関連学会および関連情報サイト

- 厚生労働省「HTLV-1 について」：  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou29/index.html>
- 難病情報センター：<http://www.nanbyou.or.jp/entry/212>
- 日本 HTLV-1 学会：<http://htlv.umin.jp/>
- HTLV-1 情報サービス：[http://www.htlv1joho.org/general/general\\_atl.html](http://www.htlv1joho.org/general/general_atl.html)
- HTLV-1 感染者コホート共同研究班 (JSPFAD)：<http://www.htlv1.org/>
- 国立感染症研究所 HTLV-1：<http://www0.niid.go.jp/niid/HTLV-1/>
- HAM ネット (HAM 患者登録サイト)：<http://hamsp-net.com/>
- キャリネット (HTLV-1 キャリア登録サイト)：<https://htlv1carrier.org/>

### 患者会等関連サイト

- NPO 法人スマイルリボン (日本から HTLV ウイルスをなくす会、全国 HAM 患者友の会「アトムの会」)：<http://smile-ribbon.org/>

発行者：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
HAM 及び HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患の実態調査に  
基づく診療指針作成と診療基盤の構築をめざした政策研究班  
発行日：2016.3.1

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

HTLV-1 関連疾患眼疾患の調査

研究分担者 鴨居功樹（東京医科歯科大学 眼科 講師）

研究要旨： HTLV-1感染によって起きる眼疾患であるHTLV-1ぶどう膜炎に関するアンケート調査を施行、解析し、全国の診療の現状を明らかにした。眼科医師が診療に必要と考えている情報をアンケートの回答から集積・解析し、それを反映したHTLV-1ぶどう膜炎の診療の手引きを作成した。

A. 研究目的

ヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV-1）の感染者は全国で約100万人以上存在するが、感染者の一部に難治性のHTLV-1ぶどう膜炎や成人T細胞白血病関連眼病変がみられ、視覚障害が起こる。現在までにHTLV-1関連眼疾患に関する知見は十分に眼科医師に浸透しているとは言えず、また、HTLV-1眼関連疾患の診療の際に眼科医師がどのような情報を必要としているか明らかではない。本研究は、全国の眼科医がHTLV-1眼関連疾患の診療時に必要としている事項を集取、解析し、それに基づいた診療の手引きを作成することを目的とする。

B. 研究方法

1) 全国のすべての大学病院と日本眼炎症学会に所属している施設に現在のHTLV-1関連眼疾患診療状況についてアンケート調査を行い、現在のHTLV-1関連眼疾患における診療状況と、眼科医師が必要とする情報について解析し、それを反映したHTLV-1ぶどう膜炎の診療の手引きを作成する。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言に基づく原則に従い、かつ「疫学研究に関する倫理指針」に準じて実施する。当該臨床研究の実施計画については、東京医科歯科大学倫理審査委員会に付議され、承認を得ている。

C. 研究結果

HTLV-1 感染による眼疾患について情報提供が必要か、という問いに対し72%の施設で必要であるとの回答が得られ、また、特に必要な情報として寄せられたものとして、1.最新の疫学調査 2.感染

経路 3.治療法と予後 3.免疫抑制剤や生物学的製剤のリスク 4.説明（インフォームドコンセント）のポイント 5.パンフレットの要望、などが挙げられた。

また、これら眼科医が必要とする情報を網羅させる形で、HTLV-1 関連ぶどう膜炎の診療の手引きを作成した。

D. 考察

HTLV-1関連眼疾患は全国各地で診療経験があることが明らかになり、またHTLV-1関連眼疾患に関する情報が不足しているため診療に苦慮している状況であり、HTLV-1関連ぶどう膜炎の診療の手引は眼科医師の一助になると考えられた。

E. 結論

HTLV-1関連眼疾患は全国各地でみられ、眼科医にとって注意すべき眼疾患であるにも関わらず、現在まで診療に関する情報の浸透が不足していた。本研究では、アンケート調査の解析結果をHTLV-1関連ぶどう膜炎の診療の手引きに反映したことで、眼科医にとって有益な診療情報を提供できると考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. Intraocular Inflammation.pp1197-1202.Springer. 2016.

Kamoi K, Nagata Y, Mochizuki M, Kobayashi D, Ohno N, Uchimaru K, Tojo A, Ohno-Matsui K. Formation of Segmental Rounded Nodules During Infiltration of Adult T-Cell Leukemia Cells Into the Ocular Mucous Membrane.Corena. 35:137-139.2016.

宮永 将, 高瀬 博, 川口 龍史, 鴨居 功樹, 清水 健

太郎, 横田 眞子, 杉田 直, 望月 學. 日本眼科学会雑誌. 119:678-685.2015.

尾碕 憲子, 川口 龍史, 村上 喜三雄, 鴨居 功樹, 高瀬 博, 杉田 直. 造血器悪性疾患に合併した眼底病変に対する包括的感染症 PCR の有用性. 臨床眼科. 69: 1323-1327. 2015.

## 2. 学会発表

高橋 洋如, 高瀬 博, 新井 文子, 寺田 裕紀子, 鴨居 功樹, 望月 學, 大野 京子. 両眼性肉芽腫性汎ぶどう膜炎像を呈した EB ウイルス陽性 T リンパ増殖症の 2 例. 第 65 回日本臨床眼科学会 2015.10.23

今井 彩乃, 高瀬 博, 松田 剛, 今留 謙一, 鴨居 功樹, 望月 學, 大野 京子, 新井 文子. 脳病変より節外性 NK/T 細胞リンパ腫と確定診断された EB ウイルス陽性ぶどう膜炎の 1 例. 第 49 回日本眼炎症学会 2015.07.11

Koju Kamoi, Zhaorong Guo, Shintaro Horie, Kyoko Ohno-Matsui. The role of HTLV-1 infected RPE cells in the pathogenesis of HTLV-1 uveitis.

ARVO Annual Meeting 2015.05.05 Denver  
Shintaro Horie, Koju Kamoi, Zhaorong Guo, Kyoko Ohno-Matsui. Character of PMA-Stimulated THP-1 Cells under Ocular Diabetic Condition. ARVO Annual Meeting 2015.05.05 Denver

鴨居 功樹, 郭 墨蓉, 堀江 真太郎, 大野京子. HTLV-1 ぶどう膜炎の発症における網膜色素上皮細胞への HTLV-1 感染の関与. 第 119 回日本眼科学会総会 2015.04.17 札幌

井出 光広, 鴨居 功樹, 望月 學, 大野 京子. 東京における HTLV-1 ぶどう膜炎の臨床的特徴. 第 119 回日本眼科学会総会 2015.04.16 東京

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## HTLV-1 関連ぶどう膜炎の全身的予後

研究分担者 中尾久美子 鹿児島大学学術研究院医歯学域医学系

### 研究要旨

HTLV-1 関連ぶどう膜炎(HAU)を発症した HTLV-1 キャリア 200 例の全身的予後について検討した。2 例が ATL を発症し、うち 1 例は HAU 発症時の内科検査でくすぶり型 ATL と診断され、もう 1 例は HAU 発症 4 年後に ATL を発症した。HAM を発症した症例が 25 例あり、うち 13 例は HAM が先行し、10 例は HAU が先行していた。47 例が甲状腺機能亢進症を発症しており、甲状腺機能亢進症が先行してチアマゾール内服治療開始数週間～9 年(中央値 11 ヶ月)後に HAU を発症していた。HAM と甲状腺機能亢進症の併発が 2 例あった。HAU を発症した HTLV-1 キャリアは HAM の発症頻度が一般キャリアより高い可能性がある。HAU による眼科受診をきっかけに HAM や ATL が判明する症例があり、眼科医は全身症状にも留意する必要がある。

### A. 研究目的

HTLV-1 関連ぶどう膜炎(HAU)患者は HTLV-1 キャリアであり、成人 T 細胞白血病(ATL) や HTLV-1 関連脊髄症(HAM)を発症する可能性がある。ATL の年間発症率は 40 歳以上の HTLV-1 キャリアでおよそ 1,000 人に 1 人、HAM の年間発症率はキャリア約 3 万人に 1 人と報告されている。しかし、HAU を発症した HTLV-1 キャリアにおいても同じ発症率かどうかはまだわかっていない。また、HAU では甲状腺機能亢進症の合併が多いことも注目されている。そこで、HAU を発症した HTLV-1 キャリアの全身的予後について調査・検討した。

### B. 研究方法

対象としたのは 1985 年から 2014 年に鹿児島大学病院眼科を受診した HAU と診断された血清抗 HTLV-1 抗体陽性の原因不明ぶどう膜炎患者 200 例である。診療録をも

とに 2015 年 1 月～2 月の時点での全身疾患の有無を調査した。調査期間に当院に通院していない症例については、現在の状態について郵送によるアンケートを行って全身疾患発症の有無を確認した。

#### (倫理面への配慮)

本件研究は「人体から採取された試料を用いない研究」であり、文部科学省・厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針 第 3 の 1 (2) [2]イ」の「既存試料等のみを用いる観察研究の場合」に該当するので、当該指針の規定により、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しないが、本研究の意義、目的、方法、問い合わせ先を含む研究の実施について、ホームページ、ポスター等で情報公開を行い、拒否の機会を提供した。また、本研究で得られた資料はすべて連結可能匿名化し、研究計

画書に記載した以外の研究には使用せず、個人情報を含む資料は鍵のかかる保管庫で管理した。本研究は鹿児島大学倫理委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

HAU200例の内訳は、男性65例、女性135例で、HAU発症時年齢は平均49歳であった。アンケートは188例に郵送し、92例から回答が回収された。アンケートが回収できなかった症例についてはカルテで確認できる最終診察日までに確認された全身疾患を調査した。HAU発症から最終観察までの期間は4ヶ月～41年（中央値15年）で、人年法による観察年数は1606人年であった。

HAU200例にみられた全身疾患は、2例にATL、25例にHAM、50例に甲状腺疾患の合併がみられ、その他、表1に示すような全身疾患の合併がみられた。

表 1. HAU200例にみられた全身疾患

HAUにみられた全身疾患	症例数
ATL	2例
HAM	25例
甲状腺疾患	50例
慢性腎不全	7例
高血圧	7例
がん	4例
皮膚疾患	4例
脳梗塞	3例
パーキンソン病	2例
関節リウマチ	2例
糖尿病	2例
狭心症	1例

#### 1) ATL

ATLを発症した症例は、1例は64歳の女性で、61歳時にHAUを発症し、その時点で内科に紹介してATLくすぶり型と診断された。現在まで3年経過観察中で、くすぶり型の状態が続いている。もう1例は

68歳の男性で、家族歴があり父親がATLで死亡している。63歳時にHAUを発症し、眼科から内科に紹介してその時点ではキャリアと診断された。その後、内科で経過観察していたが、67歳時にATLを発症した。現在発症して1年半で、化学療法により小康状態である。

#### 2) HAM

HAMを発症した25例は、男性6例、女性19例であった。HAM発症年齢は11～76歳(平均40.3歳)で、HAU発症年齢は14歳～62歳(平均43歳)であった(表2)。HAMを先に発症した症例が13例、HAUを先に発症した症例が10例、ほぼ同時期に発症した症例が2例であった。HAM発症年齢はHAM先行群(平均34.8歳)がHAU先行群(平均48.4歳)に比べて有意に低かったが、HAU発症年齢はHAM先行群(平均46.8歳)とHAU先行群(平均39.6歳)で有意差はみられなかった。HAMとHAUの発症間隔は半年～26年で、HAM先行群(中央値11年)とHAU先行群(中央値6年)とで発症間隔に有意差はみられなかった。眼科で歩行異常に気づいて神経内科へ紹介してHAMが診断できた症例が3例あった。1例の経過を紹介すると、36歳時にぶどう膜炎を発症し、5年後の42歳時、眼科定期検査時に引きずるような歩行をしているのに気づいて神経内科に紹介した。神経内科で精査した結果、両下肢錐体路徴候、痙性歩行障害、感覚障害、排尿障害がみられ、髄液中抗HTLV-1抗体が陽性でHAMと診断された。あらためて詳しく聞くと、40歳ごろから足底のだるさや、歩きにくさを自覚していたが、病気だとは思わず放置していた。

### 3) 甲状腺疾患

甲状腺疾患の合併が 50 例にみられ、男性 3 例、女性 47 例と女性が多く、甲状腺機能亢進症が 47 例、慢性甲状腺炎が 3 例であった。甲状腺疾患の発症年齢は 17~71 歳（平均 48.2 歳）、HAU の発症年齢は 19~71 歳（平均 51.2 歳）で、HAM 合併例に比べて HAU 発症年齢は有意に高かった（表 2）。発症時期が確認できた甲状腺機能亢進症 37 例はすべて甲状腺疾患が先に発症しており、甲状腺機能亢進症に対してチアマゾール内服治療を開始して数週間~9 年（中央 11 ヶ月）後に HAU を発症していた。中にはチアマゾール治療を中断して再開するたびに、数週間後に HAU を再発した症例もあった。

甲状腺疾患を合併した 50 例のうち、2 例は HAM も合併していた。2 例とも HAM が先行し、甲状腺機能亢進症発症の治療開始後まもなく HAU を発症していた。

表 2. ATL, HAM, 甲状腺疾患合併症例の HAU および全身疾患の発症年齢・発症時期

	例数	男:女	HAU	全身疾患	HAU		
			発症年齢 (平均)	発症年齢 (平均)	先 発	後 発	同 時
ATL 合併	2	1:1	62.0	64.0	1		1
HAM 合併	25	6:19	43.0	40.3	10	13	2
甲状腺疾患 合併	50	3:47	51.2	48.2	37		13

### D. 考察

ATL の年間発症率はキャリア 1000 人に 1 人と報告されているが、HAU 症例の ATL 発症率は 1606 人年に 2 人であり、一般のキャリアとほぼ同じ発症率であった。

HAM の年間発症率はキャリア 3 万人に 1 人であるが、HAU 症例の HAM 発症率は、観察開始時にすでに HAM を発症していた

症例を除外して 1380 人年に 4 人であり、HAU における HAM 発症率は一般のキャリアより非常に高かった。HAU と HAM の合併が多い理由については、遺伝的背景が関与している可能性が考えられる。ATL を発症しやすい HLA ハプロタイプは HTLV-1 低免疫応答性であり、一方 HAM を発症しやすい HLA ハプロタイプは HTLV-1 高免疫応答性であることがわかっている。HAU と HLA の関連についてはまだ明らかになっていないが、HAU は眼内での HTLV-1 に対する免疫反応と考えられているので、HTLV-1 高免疫応答性の症例で HAU も発症しやすいと考えられ、HAU と HAM は合併しやすいのではないかと推測される。

日本人の甲状腺機能亢進症の有病率は、女性で 0.32~0.62%、男性で 0.17%と報告されており、HAU 症例の甲状腺機能亢進症の有病率は 23.5%と非常に高かった。日本人の慢性甲状腺炎の有病率は甲状腺機能亢進症より高く、女性で 11~16%、男性で 2.6~6.5%と報告されており、HAU 症例の慢性甲状腺炎の頻度は 1.5%と高くなかった。バセドウ病や橋本病での HTLV-1 感染率が有意に高いという報告もあれば、有意差はないという報告もあり、HTLV-1 と自己免疫性甲状腺疾患との関連については明らかになっていない。発症時期を確認できた症例はすべて甲状腺機能亢進症のチアマゾール内服治療開始後に HAU を発症しており、また、チアマゾール内服治療を再開するたびに HAU を再発した症例もあり、チアマゾールそのものまたはチアマゾール治療によるホルモンの変化が HAU の発症に関与している可能性が考えられた。これまでに報告されている甲状腺機能亢進症を合併し



た HAU 症例は会議録まで含めると 73 例あり、HAU 発症時年齢は平均 50.2 歳で、このうち 2 例以外はすべてチアマゾール治療開始後に HAU を発症していた。発症までの期間は治療開始直後～16 年（中央 9.5 ヶ月）で、中にはチアマゾールを再開して数ヶ月後にぶどう膜炎が再発した症例や、チアマゾールからプロピオチオウラシルに変更してぶどう膜炎が改善した症例も報告されている。一方、甲状腺機能亢進症で血清抗 HTLV-1 抗体陰性の 367 例ではぶどう膜炎はみられなかったことが報告されている。これらの既報からも HTLV-1 キャリアではチアマゾール治療が関与してぶどう膜炎を発症している可能性が推測される。チアマゾールはヨードの有機化を障害するのみならず、免疫系に直接影響することが報告されており、また、甲状腺機能亢進症を合併している HTLV-1 キャリアのウイルスロードが甲状腺機能亢進症を合併していないキャリアより高く、チアマゾールによる免疫抑制がウイルスロードの増加に関与している可能性も示唆されている。

#### E. 結論

HAU を発症した HTLV-1 キャリアは HAM の発症頻度が高い可能性がある。甲状腺機能亢進症の合併頻度が非常に高く、甲状腺機能亢進症の治療とぶどう膜炎発症との関連が示唆された。HAU による眼科受診をきっかけに HAM や ATL が判明する症例があり、眼科医は全身症状にも留意する必要がある

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし（投稿予定）

##### 2. 学会発表

第 69 回日本臨床眼科学会 中尾久美子、精松徳子、坂本泰二 HTLV-1 関連ぶどう膜炎の全身予後 H27 年 10 月 22～25 日名古屋国際会議場

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## HTLV-1 関連ぶどう膜炎 診療の手引き 2015

厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
「HAM 及び HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患の実態調査に基づく診療指針作成と診療  
基盤の構築をめざした政策研究」研究班

## 目次

<b>1. HTLV-1とはどのようなウイルスか</b>	<b>2</b>
1 ウイルス学的特徴	2
2 感染経路	2
3 感染者の分布	2
<b>2. HTLV-1関連ぶどう膜炎</b>	<b>2</b>
1 病態	2
2 臨床像	3
1) 性・年齢	3
2) 罹患眼	3
3) 自覚症状	3
4) 眼所見	3
5) 経過	3
6) 全身合併症	4
3 診断	5
1) 診断基準	5
2) 血清 HTLV-1 抗体の検出法	5
3) 前房水の HTLV-1 抗体の意義	5
4) 前房水の HTLV-1 プロウイルス DNA の意義	6
5) 鑑別すべき疾患	6
4 治療	6
5 HTLV-1 感染の告知	6
6 全身のフォローアップ	7
<b>3. 参考となるウェブサイトを</b>	<b>8</b>

- 1 -

## 1. HTLV-1とはどのようなウイルスか

### 1 HTLV-1のウイルス学的特徴

Human T-lymphotropic virus type 1/human T-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) は主に CD4T リンパ球に感染するレトロウイルスである。感染すると細胞のゲノムにウイルス遺伝子が組み込まれ、プロウイルスとして感染細胞中に長期にわたり存在・維持され、感染者はキャリアとなる。キャリアのほとんどは無症状のまま一生を終えるが、一部は成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia: ATL) や、HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1-associated myelopathy: HAM)、HTLV-1 関連ぶどう膜炎 (HTLV-1-associated uveitis: HAU) を発症する。

### 2 HTLV-1の感染経路

主な感染経路は母子感染、性行為感染（主に男性から女性への感染）である。1986 年以前には輸血を介した感染も存在したが、献血者の抗体スクリーニングにより輸血による感染はほぼなくなっている。

### 3 HTLV-1感染者の分布

全国の感染者数は 1988 年では推定 126 万人であったが、2008 年の厚生労働省研究班の実態調査では約 108 万人と推定されている。

日本国内の浸透地域は九州、四国、沖縄などの西南日本が主であり、このほか、紀伊、東北、北陸、北海道の特に海岸線地帯に比較的感染者の多い地域がある。2008 年の実態調査では、感染者の中に占める九州・沖縄地区の割合が減少し、感染者が全国へ拡散していること、感染者の実数としては、首都圏と関西圏が九州・沖縄地区に次いで多数存在することが指摘されている。

## 2. HTLV-1 関連ぶどう膜炎 (HAU)

### 1 HAUの病態

眼内に滲出した HTLV-1 感染リンパ球によって引き起こされる免疫反応が HAU の病態である。サイトメガロウイルス網膜炎や急性網膜炎などの他のウイルス性ぶどう膜炎と異なり、眼組織にウイルスが感染してぶどう膜炎を発症するわけではない。

- 2 -

### 2 HAUの臨床像

- 1) 性・年齢：女性にやや多い。小児から高齢者まで発症するが、30～60 歳代に多い。
- 2) 罹患眼：片眼性、両眼性のどちらもあるが、片眼に多い。
- 3) 自覚症状：一般に急性に発症し、軽度～中等度の霧視や飛蚊症を訴える。
- 4) 眼所見：
  - a) 結膜・角膜・前房  
毛根充血や結膜充血はみられないことが多く、あっても軽度である。角膜後面沈着物はみじん状～顆粒状または小さめの豚脂様を呈する。前房混濁は軽度から中等度で、フレアを伴う強い混濁を呈することは稀である。
  - b) 虹彩・隅角  
瞳孔縁にケップ結節をみることがあるが、プサカ結節や隅角結節はみられない。虹彩後癒着や虹彩前癒着をおこすことは少ない。
  - c) 硝子体  
軽度～中等度の硝子体混濁がみられる。硝子体混濁はみじん状や顆粒状を呈することが多い。
  - d) 網膜・脈絡膜  
網膜表面に顆粒状硝子体混濁と同様の白色顆粒が付着することがある。顆粒は網膜血管にそって付着することが多く、また、中心窩にもしばしば付着する。網膜血管に白鞘がみられることもある。通常、網膜や脈絡膜に滲出性病変はみられない。
  - e) 視神経乳頭  
軽度の発赤や浮腫がみられることもあるが、異常を示さないことが多い。
  - f) 蛍光眼底造影検査所見  
白鞘を伴う網膜血管や、一見異常のない網膜血管から蛍光色素の漏出がみられることがある。視神経乳頭が発赤している場合、乳頭の過蛍光や色素漏出がみられる。
- 5) 経過  
ステロイド治療によく反応し、ほとんどの場合は続発症や合併症をおこさずに数週間～数ヶ月で寛解する。視力予後は良好である。再発は 30～40%にみられ、また再発を繰り返す症例もあるが、慢性に経過することは少ない。

- 3 -

6) 全身合併症

a) 成人 T 細胞白血病 (ATL)

HAU を発症した症例が後に ATL を発症する可能性はあるが、すでに ATL を発症している症例では免疫能が低下しているため、免疫反応によっておこる HAU を発症することは稀である

b) HTLV-1-associated myelopathy (HAM)

HAM を発症している症例に HAU を発症することがある。また、HAU を発症して数年～十数年後に HAM を発症することもある。

c) 甲状腺機能亢進症

理由はまだ明らかでないが、甲状腺機能亢進症がありチアマゾール内服治療している HTLV-1 キャリアに HAU を発症しやすい。甲状腺機能亢進症の症例にぶどう膜炎を合併した場合には HTLV-1 キャリアである可能性を調べて検査する。

(参考)

● 成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia: ATL) とは

母子感染から数十年経過後に HTLV-1 感染 T 細胞が悪性化して発症する白血病またはリンパ腫である。年間発症率はキャリア 1000 人に 1 人で、HTLV-1 キャリアが生涯において ATL を発症する危険性は 5%程度と考えられている。男性にやや多く、発症年齢の中央値は 67 歳で、40 歳未満での発症は稀である。急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型に分類される。症状としてはリンパ節腫脹、肝脾腫、皮膚病変が多く、高カルシウム血症、日和見感染症の合併がみられる。腫瘍細胞は眼内に浸潤することもあり、日和見感染によるサイトメガロウイルス網膜炎と区別がつきにくいことがある。抗がん剤治療、同種移植が行われるが、治療に抵抗性で生命予後は不良である。

● HTLV-1-associated myelopathy (HAM) とは

HTLV-1 による慢性進行性の虚性脊髄麻痺を示す疾患である。女性に多く、母子感染だけでなく、輸血、性交による感染でも発症する。年間発症率はキャリア 30000 人に 1 人で、HTLV-1 キャリアが生涯において HAM を発症する危険性は 0.25%程度と考えられている。症状は緩徐進行性の両下肢痠痛不全麻痺で、下肢筋力低下と痠痛による歩行障害を示す。感覚障害は運動障

害に比して軽度で、しびれ感や痛みなど自覚的なものが多い。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る。通常、緩徐進行性で慢性に経過するが、亜急性に進行する例もみられる。高齢発症者で進行が早い傾向があり、重症例では両下肢の完全麻痺と体幹部の筋力低下により座位が保てなくなり寝たきりとなる例もある。治療として副腎皮質ホルモン剤やインターフェロン α が用いられ、一定の症状改善が得られている。基本的に生命予後は良好である。

3 HAU の診断

1) HAU の診断基準

血清抗 HTLV-1 抗体陽性で、かつ既知のぶどう膜炎を除外診断できる場合に HAU と診断する。除外診断が前提となるので、HAU と診断しても HTLV-1 キャリアに発症した他の原因によるぶどう膜炎である可能性が残ることに留意する。HAU に通常みられない眼所見や経過を示す場合は診断の再検討を要する。

2) 血清抗 HTLV-1 抗体の検出方法

抗 HTLV-1 抗体の検査法にはゼラチン粒子凝集 (PA) 法、化学発光酵素免疫法 (CLEIA 法)、および抗体の種類を識別できるウェスタンブロット法 (WB 法) などがある。PA 法や CLEIA 法は高感度で偽陰性は稀だが、PA 法では偽陽性率が 0.05~0.59%あり、CLEIA 法では自己抗体による非特異反応がある。WB 法では判定保留率が約 20%生ずる。HTLV-1 関連疾患を疑った場合、通常 HTLV-1 抗体の測定には PA 法または CLEIA 法で十分であるが、確認が必要な場合には WB 法を行う。補助検査としてプロウイルスを定量する PCR 法 (保険未収載) があり、これが陽性であれば血清学的に判定保留であっても感染者と診断する。

3) 前房水抗 HTLV-1 抗体の意義

HAM では髄液抗 HTLV-1 抗体陽性が診断に重要視されており、髄液の抗 HTLV-1 抗体の検出だけで診断には十分であるとされている。一方 HAU の場合は、キャリアであれば HAU 以外のぶどう膜炎でも前房水や硝子体液中に抗 HTLV-1 抗体が検出されるので、単に眼内液に抗 HTLV-1 抗体が検出されただけでは診断的意義はない。ただし、HAU では眼内液 HTLV-1 抗体率 (眼内液抗体価/眼内液 1gG 量) / (血清抗体価/血清 1gG 量) の上昇が報告されており、抗体率の診断的意義が示唆されている。

4) 前房水 HTLV-1 プロウイルス DNA の意義

キャリアであれば HAU 以外のぶどう膜炎でも眼内液中に HTLV-1 プロウイルス DNA が検出される可能性があり、前房水や硝子体に HTLV-1 プロウイルス DNA が検出されただけでは診断的意義はない。

5) 鑑別すべき疾患

a) サルコイドーシス

脈絡膜前房液面沈着物や雪玉状硝子体混濁は HAU にみられるものより大きい。慢性に経過し、緑内障や白内障の合併頻度が HAU より高い。全身検査により鑑別する。

b) ATL に伴う日和見感染や ATL 細胞眼内浸潤

ATL を発症している症例にぶどう膜炎がみられる場合は、HAU よりもまずサイトメガロウイルス網膜炎などの日和見感染や白血病細胞の眼内浸潤を疑う。網脈絡膜病変がみられることが多い点や、ステロイド治療に反応しない点が HAU と異なる。

4 HAU の治療法

HAU は HTLV-1 感染リンパ球に対する免疫反応であるので、治療には副腎皮質ステロイド薬が有効である。炎症の程度にあわせてステロイド薬の点眼・眼周開注射・内服を選択する。局所治療で寛解することがほとんどで、内服まで必要となることは稀である。

軽度の硝子体混濁であれば、ベタメタゾン点眼のみでも治療可能である。中等度以上の硝子体混濁であれば、デキサメタゾンまたはトリアムシロンの後部テノン翼下注射も併用する。

[HTLV-1 感染者に対する免疫抑制剤・生物学的製剤の使用について]

生体肝移植後の免疫抑制剤投与中の HTLV-1 キャリアから高率に ATL が発症したという報告がある。HAU の治療にステロイド以外の免疫抑制剤や生物学的製剤を必要としないが、HTLV-1 キャリアに発症した他のぶどう膜炎でこれらの治療が必要となる場合には、ATL 発症リスクに注意する必要があるかもしれない。

5 HTLV-1 感染の告知

HTLV-1 に感染していることを患者に告知する際には、HTLV-1 についての正し

い知識 (ウイルスの性質、感染経路、疫学的事項、関連する疾患など) をわかりやすく説明し、HTLV-1 感染を知らせることで不安にさせないよう努めることがとても大切である。患者むけのパンフレットを活用するとよい。

HTLV-1 キャリアであることが判明したことによって生活を変える必要はないが、持病がある場合は、HTLV-1 キャリアであることを主治医に伝えておくこと HTLV-1 関連疾患の早期発見に役立つ可能性があることと説明する。特に抗がん剤や免疫抑制剤の治療を受ける場合は、治療に影響する可能性もあるので、主治医に話しておくことを勧める。

【患者むけパンフレット】

- ・「よくわかる 詳しくわかる HTLV-1」  
[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou19/dl/htlv-1\\_EpdF](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou19/dl/htlv-1_EpdF)
- ・「HTLV-1 キャリアのみなさまへ」  
<http://www0.nih.go.jp/nii/d/HTLV-1/guide2.pdf>

6 全体的フォローアップ

ATL や HAM の症状や所見があるかどうか確認し、あれば疑われる疾患の専門医を受診するように勧める。たとえば、ぶどう膜炎の原因検査として行う血液検査で異型リンパ球がみられた場合は血液内科に紹介し、歩行障害や排尿障害があれば神経内科に紹介する。

現在のところ ATL や HAM の発症を予防する方法はなく、キャリアであれば治療や定期的な通院の必要はない。

本人に HTLV-1 関連疾患の詳しい検査や定期健診の希望があり、自施設で対応できない場合は、相談窓口 (保健所の相談窓口、がん診療連携拠点病院のがん相談支援センターの相談担当者、難病相談・支援センターの相談担当者、HTLV-1 感染症に詳しい医師のいる医療機関や血液専門医など) を紹介する。

【HTLV-1 関連疾患に対応できる診療機関・臨床研究機関】

- ・ HTLV-1 情報サービス (<http://htlv1joho.org>) の「医療機関検索」で HTLV-1 キャリア、ATL、HAM に対応している施設を検索できる。
- ・ 厚生労働省の HTLV-1 のページ (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou29/>) の「HTLV-1 相談・医療機関検索」で HTLV-1 について相談できる施設や医療機関が調べられる。

### 3. 参考となるWEBサイト

- HTLV-1 厚生労働省  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou29/>
- HTLV-1 情報サービス  
[http://www.htlv1joho.org/general/general\\_htlv1.html](http://www.htlv1joho.org/general/general_htlv1.html)
- HTLV-1 感染症に関する情報（国立感染症研究所）  
<http://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/alphabet/htlv-1.html>
- HTLV-1 質問箱 (JSPFAD)  
<http://www.htlv1.org/general.html>
- HTLV-1 感染症（感染情報センター）  
<http://idsc.nih.go.jp/iddwr/kansen/k2011/2011-07/2011k07.html>
- HTLV-1 キャリア指導の手引き-厚生労働省  
[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1\\_d.pdf](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1_d.pdf)
- よくわかる詳しくわかる HTLV-1  
[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1\\_f.pdf](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1_f.pdf)
- HTLV-1 キャリアのみなさまへ  
<http://www0.niid.go.jp/niid/HTLV-1/guide2.pdf>

## HTLV-1 関連炎症性筋炎の診療指針策定に向けて

研究分担者 氏名 : 高嶋博  
所属機関 : 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学  
職名 : 教授

研究要旨：HAMは錐体路症状を中心とする痙性脊髄麻痺を呈する疾患であり、炎症性筋炎はHAMの合併症としては考えられていない。一方、HTLV-1はHAMやぶどう膜炎の外、様々な難治性炎症性疾患との関連が示唆されているが、その実態と発症病態は不明である。これらの難治性炎症性疾患を「HTLV-1感染が引き起こす難治性炎症」として包括的に捕らえ、HTLV-1感染症の総合対策をすすめるなかでHTLV-1と炎症性筋疾患の関連を検討した。従来、ジャマイカや鹿児島において炎症性筋疾患の疫学的検討からHTLV-1関連炎症性筋炎の存在が示唆されてきたものの、いまだにHTLV-1筋炎が認知されない理由として、その後、同疾患を疫学的に臨床的、病理学的に検討する試みがほとんどなされてこなかった点があげられる。我々はHTLV-1に関連する筋炎の臨床的特徴を明らかにするためにHAM患者における筋炎合併例の特徴について症例を検討した。その結果、筋炎合併HAM患者は傍脊柱筋の萎縮が顕著であることが判明した。組織学検討により、萎縮筋には炎症細胞が多数認められ、特にCD4陽性あるいはCD8陽性リンパ球が筋周囲に浸潤していることが明らかとなった。これらの変化がHAM患者にも非特異的に認められるかどうか、今後の検討が必要である。

### A. 研究目的

ヒトTリンパ球指向性ウイルス（Human T-lymphotropic virus type-1）は、成人T細胞白血病（adult T cell leukemia; ATL）やHTLV-1関連脊髄症（HTLV-1 associated myelopathy; HAM）の原因ウイルスとして知られ、生体内ではCD4陽性Tリンパ球に感染しており、ヒトへの感染はそのほとんどが授乳や輸血、性交渉によって成立することがわかっている。2009年の全国調査でHTLV-Iキャリアーが国内に108万人存在することが判明したが、これは20年前の全国調査の結果と比べてさほど減っておらず、加えてキャリ

アーが西日本・九州のみならず全国、特に都市部に多いことが判明した。この結果を踏まえ、国によるHTLV-1総合対策がスタートしたところであるが、HTLV-1はATLやHAM以外の疾患との関連が指摘されており、本稿ではHTLV-1関連疾患のうち特に筋炎について検討する。

感染CD4陽性Tリンパ球の腫瘍性疾患（白血病）であるATLに対して、HAMは脊髄内の炎症細胞浸潤とグリオシスを中心とした慢性炎症性疾患であり、HTLV-1は全く性質の異なる疾患を引き起こす。HTLV-1関連疾患には、筋炎、ぶどう膜炎、肺胞炎、関節炎、

シェーグレン症候群、感染性皮膚炎などがあるがこれらはどれも炎症性変化を中心とする病態である。ATL や HAM はキャリアー患者における生涯発症率がそれぞれ 3-5%、0.25-3%前後とされるが、HTLV-1 ぶどう膜炎 (HU) の発症率は HAM と 0.1%ないし HAM と同程度とされている。それ以外の関連疾患については不明である。筋炎については、1989 年、ジャマイカのグループが多発性筋炎 13 人中 11 人 (85%) に HTLV-1 抗体を検出したことを報告し、彼らは 2001 年の報告でも 38 人中 21 人 (63%) が抗体陽性と報告している<sup>1</sup>。日本では 1992 年に当科の樋口らが多発性筋炎 40 例中 11 人 (27.5%) に HTLV-1 抗体を確認 (正常対照は 11.6%) している<sup>2</sup>。我々は封入体筋炎 (sIBM) においても患者 31 例中に 11 例 (32%) に HTLV-1 抗体を認めたことを 2008 年に報告している<sup>3</sup>。それら以外の関連疾患の疫学的検討は十分とはいえない。昨年は本班の研究報告にあるように、HAM 患者のなかに炎症性筋疾患が存在する可能性を考え、一般的な HAM 患者の筋力障害パターンを明らかにした。その結果、HAM における筋力低下は上肢においても、大胸筋、上腕二頭筋、前腕屈筋などの屈筋群の筋力低下が認められ、頸部の筋とともに近位筋・体幹筋の筋力低下が認められた。従来経験的に知られていたように腸腰筋障害が感度が高かったが、腸腰筋の選択制が高く、他の筋の筋力低下と比べても特徴的であった。HAM の筋力低下は近位筋にも見られ、筋疾患と鑑別することが困難であり、この筋力低下が一般的な痙性脊髄麻痺患者にみられる伸展筋群痙性麻痺と同様にとらえて良いかという問題点を浮かび上がらせた。

今回われわれは、炎症性筋疾患と HTLV-1 の関連を明らかにするために筋炎を合併していると考えられた HAM 患者の臨床症状や画像的特長や鹿児島における炎症性筋疾患の HTLV-1 感染率を検討した。

## B. 研究方法

症例検討。

(倫理面への配慮) 患者情報は収集にあたり全て匿名化され、それ以外に使用することのないセキュリティ対策の施された専用の PC に保存された。患者のカルテ情報を用いた後方視研究であり、患者の同意は不要である。本研究は鹿児島大学の IRB によって認可されている。

## C. 研究結果

【症例】 63 歳女性

【主訴】 背部痛、腰痛、歩行障害、下肢症状 (下肢の圧迫感と末端のじんじん感)

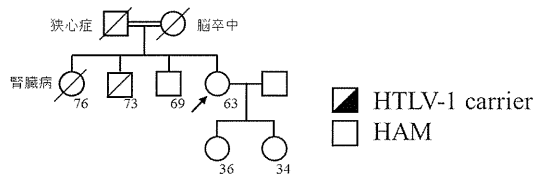
【既往歴】 右眼弱視 (3 才麻疹罹患時～)、子宮筋腫 (38 才子宮/片側卵巣摘出)、dry eye (50 才)、甲状腺腫 (59 才)

【家族歴】 両親いとこ婚 (佐賀)、低身長 (長女) (図 1)

【生活歴】 職業: 無職 (以前は学校栄養士)、喫煙・飲酒 (-)、allergy (-)、輸血 (-)

【現病歴】 子供の頃から下半身は汗が少なく上半身は汗かきだった。40 歳頃、つまづき、腰痛が出現。整形外科では骨に異常無しと言われた。背部痛・腰部の痛みはブロックなどの各種治療でも改善せず発症以来ずっと続いていたが、定年までは自転車通勤が可能だった。60 歳、てすりが無ければ階段を昇れないようになる。近医を受診し HAM の診断。61 歳、歩行に杖が必要となる。歩行中に下腿の圧迫感や両足末端の痺れ出現。62 歳、7 月頃体重減少 (52kg→47kg/2 年位)。自己導尿 (膀胱炎となり中止)。63 歳、HAM の精査・加療目的で入院となる。(病歴中いくつかははっきりしないが CK が 10000 まで上昇していたことがあったとのこと)

(図1)



【入院時所見】

〈一般理学所見〉意識清明、甲状腺軽度腫大；弾性軟可動良。胸腹部異常なし、皮膚正常、他特記なし〈神経学的所見〉〈脳神経〉右眼：指数弁（弱視）、左眼：視力(0.5)、視野：正常、瞳孔・対光反射・眼球運動：正常 他特記無し

〈運動系〉MMT：上肢；三角筋のみ軽度に低下、握力(rt17kg, lt18kg)、トーンス正常。下肢；近位筋優位に瀰漫性に低下、トーンス正常。DTR 全体にやや亢進。両側 Babinski 徴候陽性。傍脊柱筋：萎縮、脊椎関節可動域：前屈制限(+)。不随意運動；なし。

立位・坐位保持：可。しゃがみ立ち・爪先立ち：不安定。片足立ち・踵立ち・つぎ足歩行：不能。歩容：脊椎前彎著明、おなかを突き出したような歩行。

〈感覚系〉両足末端に痺れ感あるも明らかな感覚低下無し。Romberg 徴候；陰性。

〈小脳〉正常。

〈自律神経〉下肢の発汗低下 (Th10 以下) 排尿：6/day, 排便：1/day、

【兄(73歳)の病歴】

50歳頃より両上下肢の筋力低下が出現し、徐々に増悪を認めた。その後腹部を突き出して歩くようになり、杖歩行→車椅子となった。63歳頃より神経因性膀胱の所見が認められた。(経過中にCK:8000台を指摘されたことあり。)

【兄の神経学的所見】

〈脳神経〉EOM:full and saccadic、眼振:両眼左右注視方向に(+)

〈運動系〉MMT:上肢-三角筋のみ軽度低下、下肢-近位筋優位に軽度低下。萎縮:三角筋、傍

脊柱筋群、大腿内転筋群、臀部深部腱反射:上肢-正常、下肢-膝蓋腱反射亢進,アキレス腱反射低下。Babinski・Chaddock；両側陽性

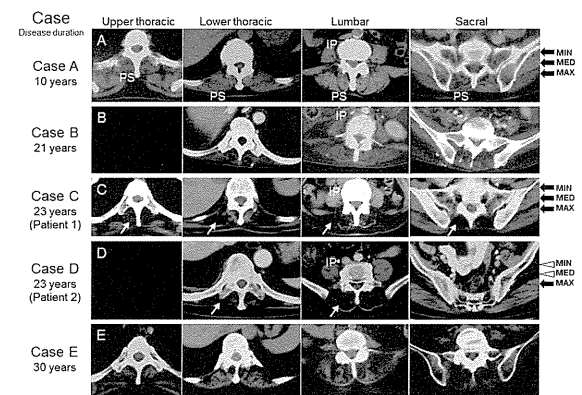
〈感覚系〉明らかな異常所見なし

〈自律神経〉神経因性膀胱(+)

【画像による筋萎縮・変性の評価】

本兄弟に加え、病歴の短い患者(A)、同等の患者(B)、罹病期間の長い患者(E)と筋障害を比較してみたところ、本兄弟は臨床的に傍脊柱筋の筋力低下が明らかであることに加え、選択的に傍脊柱筋が障害されていることが明らかとなった。(図2)

図2



これらの筋萎縮がHAMによる神経原性筋萎縮であるか差ほど筋萎縮のひどくない三角筋より得た筋組織を用いて免疫染色を行ったところ、HLA-ABCの亢進に加え、リンパ球の浸潤が認められ、免疫介在性の筋炎の所見が得られた。(図3)

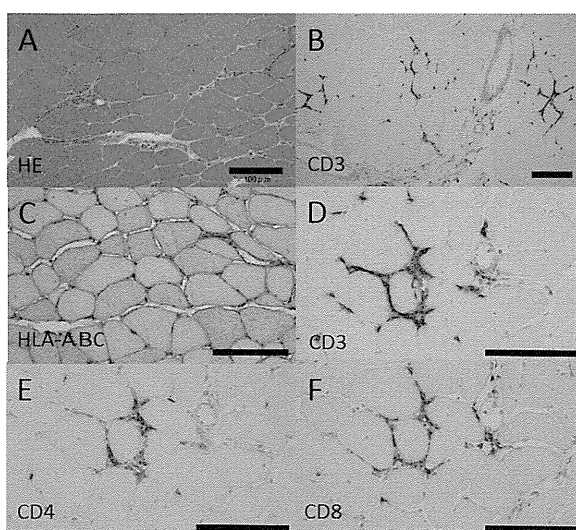
D. 考案

これらの結果から、HAMに合併している筋炎は、多発筋炎様の神経学的所見を呈さず、傍脊柱筋、腰帯筋を中心とした障害であることが示された。加えて、その障害はHLAの亢進を伴う、リンパ球浸

潤が目立つ炎症であり、明らかな免疫介在性の筋炎であった。しかしながら入院中に CK の上昇は認められず、過去に上昇の既往があるだけであった。これらのことは、HAM に炎症性筋疾患が合併していても、CK が上昇せず、臨床的にも HAM に似ているために、合併例を見つけることが難しいことが推察された。

また、もともと HAM によって障害される筋において 2 次的に発症する炎症の可能性も否定できない。HAM と筋炎はある程度同じスペクトラムに存在するのかもしれない。

図 2



患者の三角筋の免疫染色

## E. 結論

今回の検討では、HAM と筋炎ほぼ同時におこっていること可能性が示唆された。ステロイド剤の著明な効果が MI とめらる症例は筋症が関与している可能性もある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Eiji Matsuura, Ryuji Kubota, Yuetsu Tanaka, Hiroshi Takashima and Shuji

Izumo. Visualization of HTLV-1 Specific Cytotoxic T Lymphocytes in the Spinal Cords of Patients With HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2015 ;74(1):2-14.

2. Matsuura E, Yoshimura A, Nozuma S, Higuchi I, Kubota R, Takashima H. Clinical presentation of axial myopathy in two siblings with HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *BMC Neurol.* 2015 Feb 28;15:18. doi: 10.1186/s12883-015-0275-7
3. Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H. Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLOS ONE.* 2014;9(5):e86144.
4. Sakiyama Y, Kanda N, Higuchi Y, Yoshimura M, Wakaguri H, Takata Y, Watanabe O, Yuan J, Tashiro Y, Saigo R, Nozuma S, Yoshimura A, Arishima S, Ikeda K, Shinohara K, Arata H, Michizono K, Higashi K, Hashiguchi A, Okamoto Y, Hirano R, Shiraishi T, Matsuura E, Okubo R, Higuchi I, Goto M, Hirano H, Sano A, Iwasaki T, Matsuda F, Izumo S, Takashima H. New type of encephalomyelitis responsive to trimethoprim /sulfamethoxazole treatment in Japan. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 13;2(5):e143. 2015 Aug
5. Hashiguchi A, Higuchi Y, Nomura M, Nakamura T, Arata H, Yuan J, Yoshimura A, Okamoto Y, Matsuura E, Takashima H. Neurofilament light



mutation causes hereditary motor and sensory neuropathy with pyramidal signs J Peripher Nerv Syst.;19(4):311-6. 2014 Dec

## 2. 学会発表

1. HTLV-1 陽性筋炎の臨床 松浦 英治:1 野妻 智嗣:1, 樋口 逸郎:1, 渡邊 修:1, 高嶋 博:1 第 56 回日本神経学会学術総会 平成 27 年 5 月 20 日 新潟
2. Clinical study of ASIA after HPV vaccination: 10 cases with neurological symptom 岡田 敬史:1 高畑 克徳:1, 牧美充:1, 吉村 道由:1, 荒田 仁:1, 東 桂子:1, 松浦 英治:1, 高嶋 博:1 第 56 回日本神経学会学術集会 新潟
3. エクソーム関連解析による HAM 疾患感受性遺伝子の探索 野妻 智嗣:1 松浦 英治:1, 久保田 龍二:2, 児玉 大介:2, 松崎 敏男:2, 渡邊 修:1, 三井 純:3, 石浦 浩之:3, 山野 嘉久:4, 辻 省次:3, 出雲 周二:2, 高嶋 博:1 第 56 回日本神経学会学術総会 平成 27 年 5 月 20 日 新潟
4. 当科で経験した免疫介在性脳症についての臨床的検討 武井 潤:1 高畑 克徳:1, 安藤 匡宏:1, 田代 雄一:1, 牧美充:1, 吉村 道由:1, 荒田 仁:1, 松浦 英治:1, 高嶋 博:1 第 56 回日本神経学会学術総会 平成 27 年 5 月 20 日 新潟
5. 当科における腓腹神経生検と神経伝導検査の検討 吉村 道由:1 高畑 克徳:1, 安藤 匡宏:1, 田代 雄一:1, 牧美充:1, 中村 友紀:1, 荒田 仁:1, 松浦 英治:1, 高嶋 博:1 第 56 回日本神経学会学術総会 平成 27 年 5 月 20 日 新潟
6. Analysis of the association between the sex and disease courses of 132 consequent patients with HTLV-1-associated myelopathy/Tropic spastic paraparesis (HAM/TSP),

Matsuura Eiji, Nozuma Satoshi, Kubota Ryuji, Izumo Shuji, Takashima Hiroshi 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, Martinique (France) 6/18-21,2015

7. 鹿児島県の炎症性筋疾患と HTLV-1 感染および抗 NT5C1A 抗体の関係 松浦 英治, 野妻 智嗣, 樋口 逸郎, 渡邊 修, 出雲周二, 高嶋 博 平成 27 年 8 月 22 日 第 2 回 HTLV-1 学会 東京
  8. 鹿児島県における炎症性筋疾患と HTLV-1 感染および抗 NT5C1A 抗体の関係について 松浦 英治, 野妻 智嗣, 樋口 逸郎, 渡邊 修, 高嶋 博 第 27 回日本神経免疫学会学術集会 平成 27 年 9 月 16 日 岐阜市
  9. HTLV-1 感染封入体筋炎における抗 NT5C1A 抗体の検討 松浦 英治, 野妻 智嗣, 樋口 逸郎, 渡邊 修, 高嶋 博 第 20 回日本神経感染症学会総会・学術大会 H27 年 10 月 23 日 長野市
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

## HTLV-1 関連炎症性筋炎の診療指針策定に向けて

研究分担者 氏名 : 松浦英治  
所属機関 : 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経内科・老年病学  
職名 : 講師

研究要旨：HAMは錐体路症状を中心とする痙性脊髄麻痺を呈する疾患であり、炎症性筋炎はHAMの合併症としては考えられていない。一方、HTLV-1はHAMやぶどう膜炎の外、様々な難治性炎症性疾患との関連が示唆されているが、その実態と発症病態は不明である。これらの難治性炎症性疾患を「HTLV-1感染が引き起こす難治性炎症」として包括的に捕らえ、HTLV-1感染症の総合対策をすすめるなかでHTLV-1と炎症性筋疾患の関連を検討した。従来、ジャマイカや鹿児島において炎症性筋疾患の疫学的検討からHTLV-1関連炎症性筋炎の存在が示唆されてきたものの、いまだにHTLV-1筋炎が認知されない理由として、その後、同疾患を疫学的に臨床的、病理学的に検討する試みがほとんどなされてこなかった点があげられる。我々は本研究を通じてHTLV-1に関連する筋炎の疫学的、臨床的、病理学的特徴を明らかにし、HTLV-1関連炎症性疾患の診療に資する情報を集積した。その結果、鹿児島大学の炎症性筋疾患では高率にHTLV-1感染が認められ、炎症性筋疾患の病態に関与している可能性が示唆された。また、HTLV-1感染筋炎と非感染筋炎では疾患の経過に際して認められた。特に封入体筋炎においてはNT5C1A抗体とHTLV-1は負の相関が認められ、通常の封入体筋炎とは異なる機序が関わっていることが示唆された。

### A. 研究目的

HAMはHTLV-1ウイルスに感染したヒトの3%前後に発症するウイルス性脊髄炎であり、HAMの発見以来、HAMの臨床症状は詳細に報告されてきた。その主な症状は、①痙性脊髄麻痺（100%）、②排尿障害（93%）、③軽度の感覚障害（53%）、④下半身の発汗障害などであり、胸髄を中心とする慢性脊髄炎の症状としてとらえられている。

一方、HTLV-1に関連する筋炎について疫学的研究によりHTLV-1関連筋炎の存在が示唆されてきた。ジャマイカや日本（鹿児島）に於いて多発性筋炎におけるHTLV-1抗体陽性率が27.5%と一般感染率11.6%に比して有

意に高いことが報告されている（1993 鹿児島）。しかしながら、HTLV-1筋炎は臨床的、病理学的に定義することができないためHTLV-1関連筋炎の存在については未だはつきりしない。昨年はHAM患者のなかにも炎症性筋疾患が存在する可能性があるため、一般的HAM患者の筋力低下と筋炎合併例のHAM患者の臨床的差異を明らかにするに先立ち、一般的なHAM患者の筋力障害パターンを明らかにした。その結果、HAMにおける筋力低下は上肢においても、大胸筋、上腕二頭筋、前腕屈筋などの屈筋群の筋力低下が認められ、頸部の筋とともに近位筋・体幹筋の筋力低下が認められた。従来経験的に知られていたよ

うに腸腰筋障害が感度が高かったが、腸腰筋の選択制が高く、他の筋の筋力低下と比べても特徴的であった。HAMの筋力低下は近位筋にも見られ、筋疾患と鑑別することが困難であり、この筋力低下が一般的な痙性脊髄麻痺患者にみられる伸展筋群痙性麻痺と同様にとらえて良いかという問題点を浮かび上がらせた。

今回われわれは、炎症性筋疾患と HTLV-1 の関連を明らかにするために鹿児島における炎症性筋疾患の HTLV-1 感染率を検討する。加えて、臨床経過に差異があるか明らかにするとともに、特に封入体筋炎において比較的特異的とされる抗体の陽性率を検討する。

## B. 研究方法

2004 年-2014 年まで当病院の神経内科病棟に入院し、PM, DM, sIBM と診断されたすべての症例について、入院時の臨床情報をもとに後方視的に次の 3 項目について検討を行った。

- ①鹿児島（当科）における PM, DM, sIBM の割合は、各々のウイルス感染の割合は
- ②HTLV-1 感染の有無で臨床的な差があるか。
- ③HTLV-1 感染が sIBM の誘引となる可能性は。

### （倫理面への配慮）

患者情報は収集にあたり全て匿名化され、それ以外に使用することのないセキュリティ対策の施された専用の PC に保存される。患者のカルテ情報を用いた後方視研究であり、患者の同意は不要である。本研究は鹿児島大学の IRB によって認可されている。

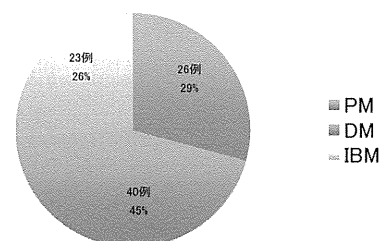
## C. 研究結果

1. 三つの炎症性筋疾患、多発筋炎（PM）、皮膚筋炎（DM）、封入体筋炎（IBM）について入院の割合は PM が 26 例、DM が 40 例、IBM

が 23 例であった（図 1）。

図 1

### PM, DM, IBMの頻度



これら 3 つの炎症性疾患について HTLV-1 の陽性率を調査したところ、いずれも 20% をこえる陽性率であった。興味深いことに HBV や HCV の陽性率も高かった（表 1）。

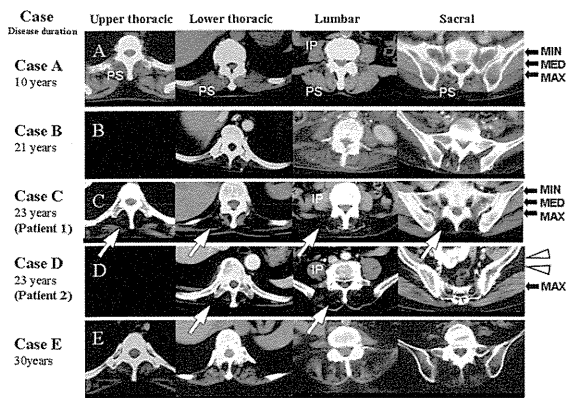
表 1

### PM, DM, IBMの比較

	PM	DM	IBM	$\chi^2$ or Fisher
N	26	40	23	
性別(男性の割合)	38.5%	32.5%	52.2%	0.304
嚥下障害	26.9%	27.5%	39.1%	0.566
ANA陽性率	48.0%	57.5%	40.0%	0.421
抗Jo-1抗体陽性率	12.0%	10.3%	10.5%	0.975
HTLV-1陽性率	20.8%	21.1%	27.3%	0.831
HBV陽性率	12.0%	2.5%	15.0%	0.181
HCV陽性率	8.3%	2.5%	9.5%	0.452
免疫抑制剤の使用	61.5%	50.0%	26.1%	0.041
悪性腫瘍の合併	7.7%	15.0%	4.3%	0.357
ほか自己免疫性疾患の合併	26.9%	22.5%	13.0%	0.482
IPの合併	42.3%	42.5%	4.3%	0.040
難治例	65.4%	40.5%	100.0%	<0.001

2. 昨年の研究で明らかとなった点として、筋炎を合併していた HAM 患者は CT 検査による画像的検討により特異的な筋萎縮を呈していることが判明した（図 2）。HAM に於いては腸腰筋が障害されるのが一般的であるが、腸腰筋に比して傍脊柱筋の著しい筋萎縮が認められた。

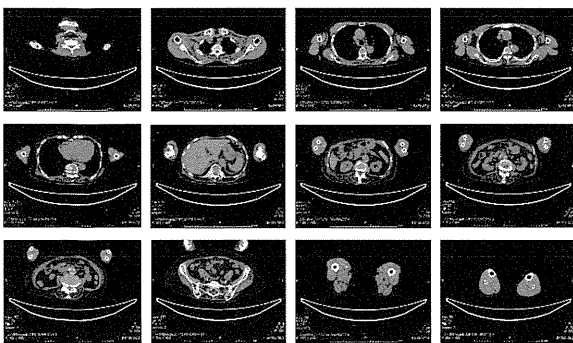
図 2



Case C及びDのHAM+筋炎の患者は傍脊柱筋の萎縮が顕著であった。  
Case A, B, EはHAM患者の罹患年数による筋萎縮の比較コントロール。

これに対して、筋炎の合併は指摘されていないものの、臨床的に傍脊柱筋が障害されているHAM患者を検討したところ、やはり傍正中筋の萎縮が認められた。(図3)

図3



3. 一方、炎症性筋疾患においてHTLV-1の感染の有無によって臨床症状がことなるかどうか検討したところ、感染筋炎の発症は非感染筋炎よりも3年から4年発症が遅かったが、診断時のmRSやCKの値に有意な差は認められなかった(表2)。しかしながら、PMにおいて発症から診断までの経過は感染例が有意に長く、IBMでは有意に短かった(図4)。

表2

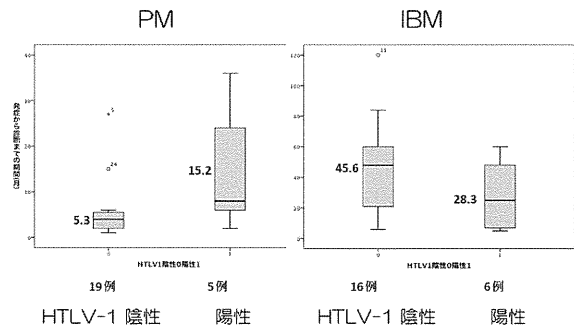
PMのみ				
	HTLV-1陰性	HTLV-1陽性	t test	Mann-Whitney
N	19	5		
発症年齢	55.4±17.3	58.6±13.8	0.704	
発症から診断(月)	5.3±6.1	15.2±14.3	0.198	
CK	4017±4946	1818±1073	0.341	
診断時のmRS	3.0±0.8	3.0±0.6		0.945
退院時のmRS	2.0±0.8	2.0±0.7		0.367

IBMのみ				
	HTLV-1陰性	HTLV-1陽性	t test	Mann-Whitney
N	16	6		
発症年齢	65.1±8.8	69.2±7.2	0.322	
発症から診断(月)	45.6±30.6	28.3±23.0	0.277	
CK	611±356	444±208	0.298	
診断時のmRS	3.0±0.5	3.0±0.4		0.914
退院時のmRS	3.0±0.6	3.0±0.5		0.858

図4

### 発症から診断までの期間



ステロイド治療に対する治療反応性は感染の有無で差はみとめられなかった(図5)

図5

### PSLの効果

