

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

1. HTLV-1 とはどのようなウイルスか	2
1 ウイルス学的特徴	2
2 感染経路	2
3 感染者の分布	2
2. HTLV-1 関連ぶどう膜炎	2
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 全身的フォローアップ	7
3. 参考となるウェブサイト	8

1. HTLV-1 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。

日本国内の浸淫地域は九州、四国、沖縄などの西南日本が主であり、このほかに、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壊死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 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、片眼がやや多い。

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

毛様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

瞳孔縁にケッペ結節をみることがあるが、ブ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。

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考えて検査する。

(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、同種幹細胞移植が行われるが、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痙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痙性不全麻痺で、下肢筋力低下と痙性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 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エスタンブロット法(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 IgG 量)/(血清抗体価/血清 IgG 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

豚脂様角膜後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・眼周囲注射・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ノロンの後部テノン嚢下注射も併用する。

[HTLV-1 感染者に対する免疫抑制薬・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に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/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1_f.pdf

- ・「HTLV-1 キャリアのみなさまへ」

<http://www0.nih.go.jp/niid/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/kekkaku-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
- 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/idwr/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
- 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
- HTLV-1 キャリアのみなさまへ
<http://www0.nih.go.jp/niid/HTLV-1/guide2.pdf>