

臨床報告

HTLV-I associated myelopathy (HAM) の1症例

東京女子医科大学 脳神経センター神経内科学教室 (主任:丸山勝一教授)

イトウ	アヤコ	オオサワ	ミキオ	オオタ	コウヘイ
伊藤	綾子	大澤	美貴雄	太田	宏平
コバヤシ	イツロウ	タケミヤ	トシコ	マルヤマ	ショウイチ
小林	逸郎	竹宮	敏子	丸山	勝一

緒言

近年, human immunodeficiency virus などのレトロウイルスの向神経性が問題になり¹⁾, 特に本邦では human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) に伴う痙性対麻痺が一つの疾患概念として提唱されるようになった. すなわち, HTLV-I associated myelopathy (HAM) は1986年に納らが提唱し, 緩徐進行性の対称性の myelopathy, 髄液および血清の抗 HTLV-I 抗体が陽性などの臨床の特徴を持つ疾患概念である (表1)²⁾³⁾.

今回我々は HAM の1例を経験したが, ステロイドホルモンによる治療に効果がみられ本症の病因に免疫学的機序が考えられたので文献的考察を加えて報告する.

症例

症例: 46歳男性. 鹿児島県出身の郵便局員.

主訴: 両下肢のつっぱり感, 歩行障害.

現病歴: 昭和43年頃より両下肢のつっぱり感および歩行困難が出現した. この症状は徐々に進行し, 昭和60年には杖歩行となった. 昭和61年1月当科に第1回入院. 家族性痙性対麻痺, 変形性頸椎症, および脊椎管狭窄症と診断された. 牽引療法により, 歩行障害が軽減して杖なしで歩行できるようになった. しかし, 牽引療法中止1カ月後には再び歩行障害が増悪したため昭和62年3月第2回入院となった (図1).

既往歴: 特記すべきことなく, 輸血歴もない.

家族歴: 特記すべきことなし.

現症: 一般理学所見では特記すべき所見は認め

表1 HAM 診断指針 (改定)

I. 主要事項

- 1) 緩徐進行性で, かつ対称性の錐体路障害所見が前景に立つミエロパチー
- 2) 髄液ならびに血清の抗 HTLV-I 抗体が陽性

II. 参考事項

- 1) 血液や髄液中に ATL 様細胞を認めることが多いが, 腫瘍性増殖を示さず, 成人 T 細胞白血病ではない.
- 2) 原則として成人発症の孤発例が多いが, 若年発症例もある. 男女比は約 1:2. また, 輸血後発症分が存在し, その場合, 輸血の半年~数年後に発症することが多い.
- 3) 下顎反射は正常のことが多い (まれに亢進のこともある).
- 4) しばしば膀胱直腸障害を伴う.
- 5) レベルを伴う軽度の感覚障害を認めることが多い.
- 6) 重症例では四肢 (特に下肢) に脱力と筋萎縮を伴う傾向がある.
- 7) 手指振戦, 眼球運動異常, 一過性脳神経症状, 一過性髄膜炎症状を伴うこともある.
- 8) 副腎皮質ホルモン投与によりしばしば症状の改善を認める.
- 9) 髄液に細胞増多 (通常軽度) を認めることが多く, IgG 増加, オリゴクロナルバンドを認めることもある.
- 10) 抗 HTLV-I 抗体陽性者の頻度の高い地域ほど本症の罹病率も高い.
- 11) 他の疾患 (脊髄腫瘍, 脊髄圧迫病変, 多発性硬化症 その他のミエロパチーなど) と鑑別される.

られない. 神経学的所見では意識清明, 精神機能および脳神経系は正常, 運動系では上肢は正常であるが, 下肢では対称性に痙性不全麻痺 (対麻痺) が認められた. 反射は上肢では正常であるが, 下肢では腱反射が両側とも亢進し, 病的反射が陽性, 膝および足間代がいずれも両側陽性であった. 歩

Ayako ITO, Mikio OSAWA, Kohei OTA, Itsuro KOBAYASHI, Toshiko TAKEMIYA and Shoichi MARUYAMA [Department of Neurology (Director: Prof. Shoichi MARUYAMA), Neurological Institute, Tokyo Women's Medical College]: A case of HTLV-I associated myelopathy (HAM)

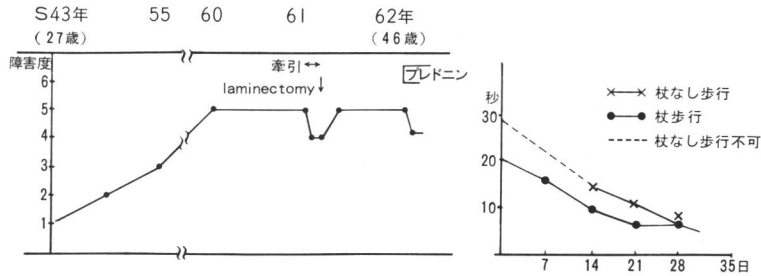


図1 臨床経過, Prednisolone 投与後の5m 歩行時間

行は痙性歩行を呈した。感覚系、協調運動に異常なく、不随意運動および膀胱直腸障害は認められなかった。

検査所見：一般検査では末梢血でくびれを伴う異型リンパ球5%を認めたほかは異常はなかった(写真1)。免疫学的検査では免疫グロブリンおよび補体系は正常、自己抗体も陰性であった。ツベルクリン反応は陽性、リンパ球サブセットはCD3 80.6% (正常51~84)、CD4 49.6% (同27~62)、CD8 28% (同15~49)、HLA-DR 25.9% (同10~37)、IL-2R 4.1%で、IL-2が軽度上昇していたほかは正常範囲内であった。抗 HTLV-I 抗体は血清ではゼラチン分子凝集法 (PA) が258倍、enzyme-linked immunosorbent assay (EIA) が吸光度1.922 (標準値0.006)、western blot (WB) がP19, P21, P24, P28, P37の各バンドで陽性であり、髄液はPAが128倍、EIAが0.523 (標準値0.04)、WBがP19, P24, P28, P37でいずれも陽性であった(写真2)。HLAのタイプはA2, A24, BW52, B7, Cw7, DR1, DQW1であった。

神経学的検査：頸椎から仙椎の単純撮影および脊髓造影で、変形性脊椎症(第2頸椎~第1仙椎)、椎間板ヘルニア(第4~5頸椎、第5~6胸椎、第4~5腰椎)、脊椎管狭窄症(第5頸椎レベルで前後径10.3mm)を、さらにMRIでは頸、胸、腰髄のび慢性萎縮(特に胸髄に著明)が認められた。髄液検査では圧、外観が正常で、Queckenstedt testは陰性。細胞数は18/3で軽度増加し、その分画ではリンパ球75%であり、この中にはくびれを有するいわゆる成人型T細胞性白血病 adult T-cell leukemia (以下 ATL) 様細胞が認められた(写真

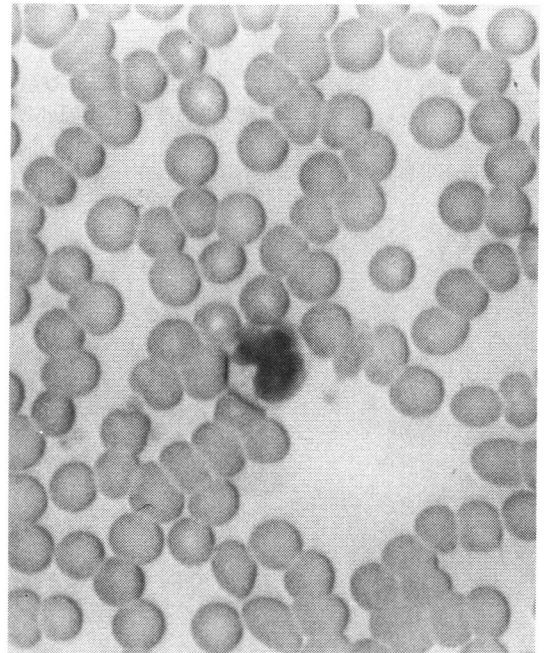


写真1 血中の異型リンパ球

3)。糖69mg/dl、蛋白51mg/dl、IgG 5.9mg/dlと軽度の上昇が認められたが、IgG indexは0.4と正常範囲内であった。またオリゴクロナルバンドは陰性、ミエリン塩基性蛋白は2.0ng/ml以下で正常であった。電気生理学的検査では、上肢の体性感覚誘発電位 somatosensory evoked potential (SEP)は正常であったが、下肢では誘発電位が認められなかった。針筋電図では神経原性変化(再神経支配所見)が認められた。脳波、聴性脳幹反応、H液、F波、末梢神経伝道速度はすべて正常であった。

臨床経過は図1のごとく20年前より歩行障害が

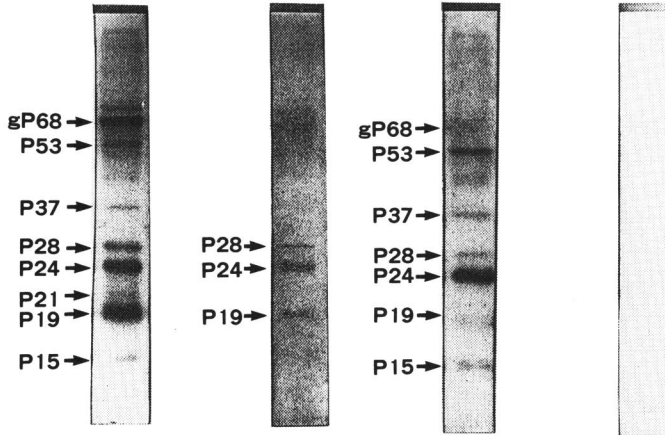


写真2 血清および髄液の Western blot 法のパターン
左より血清 IgG, 同 IgM, 髄液 IgG, 同 IgM の染色パターン

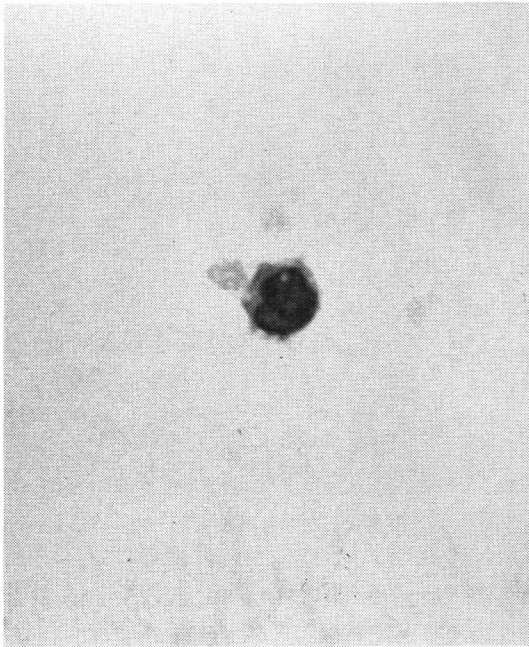


写真3 髄液中の異型リンパ球

徐々に進行していたが、プレドニゾロン60mg 連日投与したところ痒性が軽減し、5m 歩行時間も短縮した。また、血清および髄液中の ATL 様細胞が消失し、IL-2R 陽性細胞は治療前4.1%であったが、治療後には0.4%と減少した。

考 察

本例は、緩徐進行性かつ対称性の錐体路徴候が前景にたつミエロパチーで、髄液および血清の抗

HTLV-I 抗体が陽性であることより HAM と診断された。

また本例は前回入院時、変形性脊椎症および椎間板ヘルニアの診断で牽引療法が施行され、歩行障害が軽減している。このことより障害の一部に、変形性脊椎症および椎間板ヘルニアによるものも加味されていると考えられる。しかし本例は、(1) 髄液ならびに血清中の抗 HTLV-I 抗体が陽性であること、(2) ステロイド投与後、①臨床症状が著明に改善したこと、②髄液および血液中の ATL 様細胞が消失したこと、③治療前4.1%とやや高値を示した IL-2R 陽性細胞が0.4%と減少を示したこと、(3) HAM に特有な HLA ハプロタイプを持っている可能性があること、などを考え併せると本例の発症になんらかの免疫学的機序が関与していることが示唆され、本例の主要症候は HAM によるものと考えられる。

HAM の発症機序については幾つかの仮説が提起されている^{3)~10)}。第一に、HAM 症例の血液および髄液中に ATL 様細胞を認めることより、ATL 様細胞が中枢神経系へ浸潤し、神経症状がおこるといふ推察がある³⁾。これに対し山下ら⁴⁾は抗 HTLV-I 抗体陽性者で、異常リンパ球が常時1~2%以上に出現し、かつ多臓器にリンパ球浸潤を伴う、いわゆるくすぶり型 ATL の一病型として分類したほうがよいと考えている。また Vernant ら⁵⁾は、リンパ球増殖を伴う血管炎、すなわち

lymphomatoid granulomatosis⁶⁾により神経系が障害される可能性を挙げている。さらに Hirose ら⁷⁾は HAM 症例の髄液より HTLV-I を分離したことから、HTLV-I が直接神経組織に感染し神経障害を惹起すると考えている。

一方、ステロイド剤により比較的速やかに症状が改善することより、直接感染というよりはむしろ自己免疫学的機序により HTLV-I 抗体が神経組織を標的にして障害をもたらしている可能性が考えられる。

中里ら⁸⁾⁹⁾は、最近病理学的に脊髄側索を中心に炎症細胞浸潤が認められた症例を報告している。納ら¹⁰⁾は、症状がステロイド投与後短期間で改善し、その減量、中止により症状が再増悪する傾向があることより、ステロイドがこの炎症細胞を抑え、症状を改善するのではないかと推察している。

本症例で、ステロイド治療により症状の改善がみられ、また同時に血液および髄液中の ATL 様細胞が消失したことは、この最後に挙げた仮説を示唆する所見であった。

以上のように幾つかの仮説はあるが、その病態や発症機序はなお不明であり、今後解明が必要である。

結 語

1. 我々は、緩徐進行性かつ対称性の痙性対麻痺を呈し、血清および髄液の抗 HTLV-I 抗体が陽性であった HAM の 1 例を報告した。

2. 本症例は ATL 様細胞が認められ、また IL-2 R 陽性細胞がやや高値を示したが、ステロイド投与によりそれらが臨床症状と共に改善したことから、本症例の発症にはなんらかの免疫学的機序の関与が考えられた。

抗 HTLV-I 抗体の検索をしていただいた輸血部の長田広司先生に深謝いたします。

本論文の要旨は昭和62年7月東京女子医科大学免疫談話会において発表した。

文 献

- 1) Gessain A, Barin F, Vernet JC et al: Antibodies to human T-lymphotropic virus type-I in patient with tropical spastic paraparesis. *Lancet* ii: 407-409, 1985
- 2) Osame M, Usuku K, Izumo S et al: HTLV-I associated myelopathy, a new clinical entity. *Lancet* ii: 1031-1032, 1986
- 3) 納 光弘, 宇宿功市郎, 出雲周二ほか: HTLV-I associated myelopathy (HAM) —新しい疾患概念としての提唱. *日医新報* 3236: 29-34, 1986
- 4) 下山正徳, 飛内賢正, 湊 啓輔ほか: HTLV-I 感染者に出現する異常リンパ球とその臨床的意義. *日臨* 10: 2244-2247, 1986
- 5) Vernant JC, Maurs L, Gessain A et al: Endemic tropical spastic paraparesis associated with human T-lymphotropic virus type I: A clinical and seroepidemiological study of 25 cases. *Ann Neurol* 21: 123-130, 1987
- 6) Moore PM, Cupps TR: Neurological complications of vasculitis. *Ann Neurol* 14: 155-167, 1983
- 7) Hirose S, Uemura Y, Fujishita Y et al: Isolation of HTLV-I from cerebrospinal fluid of a patient with myelopathy. *Lancet* ii: 397-398, 1986
- 8) 中里興文, 秋月真一郎, 三宮邦裕ほか: HAM の発生病理. *神経研究の進歩* 31: 781-789, 1987
- 9) 岡嶋 透, 中里興文, 稲吉鉦三ほか: HTLV-I associated myelopathy (HAM) の臨床像および病理像. *日内会誌* 76: 298, 1987
- 10) 納 光弘, 井形昭弘, 小坂健二ほか: 新しい脊髄疾患 HAM. *日医新報* 3281: 30-34, 1986