

症例報告

ほぼ全長にわたる脊髄病変と肺病変をともなった急速進行性 HTLV-1-associated myelopathy (HAM) の1例

伊丹 亮^{1)*} 三條 伸夫¹⁾ 桑原 宏哉¹⁾ 山本 雅樹²⁾
新 謙一²⁾ 横田 隆徳¹⁾ 水澤 英洋¹⁾

要旨：症例は73歳の女性である。約半年の経過で歩行障害が進行し、起立・歩行不能となった。トーンスが正常な下肢優位の不全麻痺、四肢腱反射の亢進、Babinski 徴候陽性、四肢の異常感覚などをみとめた。MRI 上ほぼ全長にわたる脊髄病変、胸部 CT でびまん性粒状影、血清および髄液 HTLV-1 抗体価高値、髄液プロウイルス量・neopterin 高値、肺生検で細気管支周囲のリンパ球浸潤などの所見より HAM および HABA と診断した。ステロイドパルス療法により短期間で症状の改善がみとめられた。数カ月以内で症状が進行する脊髄病変では急速進行性 HAM を鑑別する必要がある、その際 HAM に高率に合併する肺病変の検索が有用である。

(臨床神経 2011;51:130-134)

Key words：HTLV-1関連脊髄症 (HAM)、HTLV-1関連気管支肺胞異常症 (HABA)、急速進行、脊髄病変、肺病変

はじめに

HTLV-1-associated myelopathy (HAM) は通例年単位の慢性進行性の脊髄疾患であるが、数カ月単位で進行し、歩行に異常があり走ることができなくなるまでが2年以内の進行が早い症例に関しては発症年齢、重症度、瘵性の有無、髄液 HTLV-1 抗体価、髄液 neopterin 値などに有意差をみとめる^{1)~5)}、そのなかには MRI で脊髄の T₂強調画像高信号病変を有し、頸髄中心の腫脹がみられるものもある。一方、HAM の約90%と高率に肺病変を合併すると報告されている⁶⁾が、呼吸器症状や画像上の変化が軽微であることも多く、通常の HAM の診療では肺病変に注目されることはまれである。今回われわれは、ほぼ全長にわたる脊髄病変の鑑別において、肺病変の検索が有用であった急速進行性 HAM の症例を経験したので報告する。

症 例

症例：73歳、女性

主訴：起立・歩行障害

既往歴：58歳時に胃癌に対し胃全摘術施行された際の輸血歴あり。

家族歴：類症無し。

出身地：東京。

現病歴：2008年半ばより両側手指の異常感覚が出現した。2009年6月頃に歩行障害が出現し徐々に悪化、9月には手押し車が必要となり、12月下旬には上体おこしは何とか可能だが、起立・歩行不能となり、2010年1月中旬に前医入院となった。MRI で脊髄のほぼ全長にわたる病変がみとめられ、胸部レントゲンで両側下肺野優位の粒状影がみとめられた。2月上旬、精査加療のため当院に転院となった。

入院時現症：身長148cm、体重35kg、血圧119/73mmHg、脈拍58/分・整、一般身体所見に異常なし。神経学的所見は、脳神経系は異常なし。運動系では、上肢は徒手筋力検査(MMT)で4レベル、下肢で3~2レベルの右側優位の筋力低下がみられた。遠位筋・近位筋の筋力差はほとんどなかった。歩行は不能で、両腕を支えればなんとか起立保持可能であった。筋トーンスはほぼ正常、深部腱反射は四肢で亢進、Babinski 徴候は両側陽性だった。感覚系では、両側手指の異常感覚、両下肢遠位部の温痛覚低下がみられた。自律神経系では、排尿困難、食後低血圧をみとめた。

入院時検査所見：血算、血液一般生化学検査、検尿に異常所見なし。血清抗 HTLV-1 抗体価 (PA 法) は 262,144 倍と著明に上昇していた。抗核抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 AQP4 抗体 (東北大学医学部神経内科学教室 高橋利幸先生に測定依頼) は陰性だった。sIL-2R 1,930U/ml、KL-6 710U/ml、SP-D 190ng/ml と高値を示した。髄液検査では、細胞数 2/μl、蛋白 51mg/dl、IgG 8.9mg/ml、β2MG 6.487μg/dl、オリゴク

*Corresponding author: 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 (神経内科)〔〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45〕

¹⁾東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 (神経内科)

²⁾草加市立病院呼吸器科

(受付日：2010年8月12日)

Table 1 Nerve conduction study.

	CMAP			SNAP		F-wave
	MCV (m/s)	Amp (mV) dist/prox	Terminal latency (ms) dist/prox	SCV (m/s)	Amp (mV)	Latency (ms)
R.Tibial	39.7	9.69/6.70	3.9/7.0			49.5
L.Tibial	37.6	16.20/11.60	5.2/8.0			51.9
R.Peronial	35.8/38.5	0.73/0.76	3.5/9.5			49.6
R.Sural				50.4	7.9	
L.Sural				50	13	
R.Median plantar				49.6	6.05	

CMAP: compound muscle action potential, MCV: motor nerve conduction velocity, SNAP: sensory nerve action potential, SCV: sensory nerve conduction velocity.

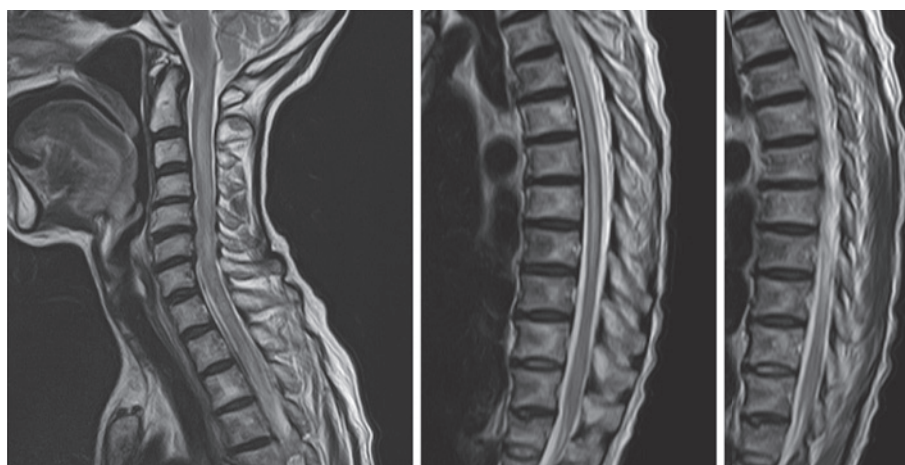


Fig. 1 T₂-weighted MR image of the spinal cord (Sagittal, 1.5T; TR 3,500ms, TE 100ms).

A long high-intensity lesion is observed extending to nearly the entire spinal cord. The cervical cord appears swollen (left panel).



Fig. 2 High-resolution chest CT.

Diffuse multiple nodular lesions are observed in the right and left lungs.

neopterin 値 57pmol/ml (正常 30pmol/ml 以下)であった。

電気生理学検査では、末梢神経伝導検査 (Table 1) で両下肢の Sensory-Motor polyneuropathy, 下肢の運動誘発電位 (MEP) で中枢運動神経伝導時間が Cortex-spine 21.3msec と延長がみとめられた。視覚誘発電位 (VEP) では異常はみとめられなかった。

頭部 MRI では右被殻に陳旧性脳梗塞と、両側大脳白質に散在する虚血性変化をみとめるのみであった。頸部～腰部 MRI では、T₂強調画像で脊髄内側にはほぼ全長にわたる高信号域がみとめられ、頸髄を中心に腫脹がみられた (Fig. 1)。造影増強効果はみとめられなかった。胸部 CT では両側下肺野優位にびまん性粒状影がみとめられた (Fig. 2)。

入院後経過：亜急性に進行する脊髄の広範な病変と痙性対麻痺より、当初、視神経脊髄炎 (NMO) などの自己免疫性脊髄炎などをうたがったが、肺病変があったことより脊髄病変との関連性をうたがい、肺生検を施行した。生検ではサルコイドーシス様の肉芽腫や結核菌は検出されず、細気管支周囲を主体とするリンパ球浸潤がみとめられ、リンパ球の異型や腫瘍化したリンパ球の浸潤はみとめられず、HTLV-1-associated

ローナルバンド陽性であった。抗 HTLV-1 抗体価 (PA 法) 32 倍以上、HTLV-1 プロウイルス量 480 copies/10⁴ cells、髄液

Table 2 Reports of rapid progressive HAM.

	Nakagawa et al. 1) Average of 14 cases	Kida et al. 2) 1 case	Shakudo et al. 3) 1 case	Umehara et al. 4) 3 cases	Watanabe et al. 5) 1 case	This patient 1 case
Age of onset [y/o]	52.6	65	45	56, 73, 51	59	73
Progression	Inability to run within 2 years	Gait inability in about 4 months	Gait inability in about one month	Gait inability within one year	Gait difficulty in 3 months Gait inability in 14 months	Gait difficulty in 12 months Gait inability in 18 months
Severity score (*1)	5.7	9	≥ 7		≥ 8	8
HTLV-1 Ab in serum [times]		2 ¹²	2 ¹²	2 ¹⁰ , 2 ¹⁴ , 2 ¹³	2 ¹⁴	2 ¹⁸
HTLV-1 Ab in CSF [times]	29.14	2 ¹²	2 ¹¹	2 ⁶ , 2 ⁸ , 2 ⁹	2 ¹⁴	> 2 ⁵
Neopterin in CSF [ng/ml]	59.1	91.2	N.D.	N.D.	N.D.	14.4 (*2)
IgG in CSF [mg/dl]	N.D.	16.6	42.2	N.D.	48.6	8.9 (*2)
Spinal Cord Lesion (SCL)	N.D.	None	Almost the entire spinal code	Cervical SCL 1 to 3 segments in length	Cervical and upper thoracic SCL	Almost the entire spinal code
Response to steroid therapy	N.D.	Three degree improvement in severity score after 45 days	Disappearance of LSCL after a month, relapse 2 months later and re-disappearance of LSCL after one year	Good	Good	Two degree improvement in severity score after 3 months
Pulmonary lesion	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	Possible to walk with assistance after 2 months	Nearly-disappearance of LSCL Diffuse multiple nodular lesions

N.D.: Not described (*1) See Table1 in the reference cited # 1. (*2): After first mPDL pulse therapy

blonchiolo-alveolar disorder (HABA) の病理所見に矛盾しない結果がえられた。血清・髄液抗 HTLV-1 抗体価高値、髄液 HTLV-1 プロウイルス量高値、髄液 neopterin 高値であったことより、脊髄病変に関しては急速進行性 HAM と診断した。

肺生検後にステロイドパルス療法を 1クール (メチルプレドニゾロン 1,000mg/day 点滴投与を 3日間) 施行し、その後プレドニゾロン 1mg/kg/day 内服をおこなった。治療開始後数日で両側手指の異常感覚は消失し、四肢筋力低下も改善がみられはじめた。4週間後には下肢 MMT3~4 レベルになり、手すりを使って歩行可能な状態まで回復した。下肢 MEP では CMCT の改善がみとめられた。脊髄病変はステロイドパルス療法開始 4週間後の MRI で T₂強調画像での高信号域がめだたなくなっており、頸髄の腫脹も改善していた。肺病変は治療開始数日後から改善がみられ、4週後の CT ではほぼ消失していた。血清・髄液抗 HTLV-1 抗体価は治療前後で変化なく、髄液 neopterin と血清 sIL-2R はそれぞれ 28pmol/ml, 707U/ml (入院時 57pmol/ml, 1,930U/ml) と減少した。髄液プロウイルス量は入院時 480copies/10⁴ cells から 1,300copies/10⁴ cells に増加した。

考 察

本症例は手指の感覚障害で発症し約 1 年後に歩行障害が出現、歩行障害出現から数カ月の経過で亜急性に痙性対麻痺が進行し、long spinal cord lesion (LSCL) がみられたことより、HAM 以外の感染性・自己免疫性の亜急性脊髄炎や硬膜動脈脈奇形などの可能性も考えたが、各検査所見より否定的で

あった。HTLV-1 キャリアが NMO を発症した例が報告⁷⁾されており、その可能性を完全に否定することは困難であるが、本症例は VEP 正常、抗 AQP4 抗体陰性、経過が数日単位の急性変化ではないことより現時点では NMO は否定的であると考えた。肺生検にて HABA として矛盾しない結果がえられたことから、脊髄病変とあわせて、本症例の病態には HTLV-1 感染が本質的に関与している可能性が高いと考えた。

急速進行性 HAM の特徴として Nakagawa らは、発症年齢が高い、重症度が高い、髄液抗 HTLV-1 抗体価・neopterin 値が高いなどを挙げている¹⁾。また、急速進行性 HAM の中にはステロイド反応性は比較的良好で、脊髄に LSCL がみとめられる症例が報告されている (Table 2)^{2)~5)}。本症例も、発症年齢、重症度が高く、とくに血清抗体価は非常に高値であった。LSCL を有し、ステロイド反応性は良好であり、急速進行性 HAM の特徴に矛盾しなかった。急速に進行する契機となったエピソードは明らかではなかったが、治療経過もふくめて考えると、HTLV-1 が、感染や外傷などの何らかの原因がきっかけで、親和性の高い脊髄と肺で活動性が高まったと考えるのが妥当と思われる。

杉本らは、HAM 患者は脊髄病変だけでなく、無症候性のものもふくめると 90% と高率に肺病変を合併することを報告している⁶⁾。HAM 患者の末梢血 T リンパ球が in vitro において自己増殖すると共に sIL-2R を遊離することが確認されており、HTLV-1 感染による肺病変 (HABA) の発症に活性化 T リンパ球が重要な役割を果たし、脊髄病変の発症にもこの T リンパ球の活性化の強さが関与すると考えられている。本症例においても血清の sIL-2R が高値であったことから、T

リンパ球が強く活性化されていることが推測される。また、成人 T 細胞白血病 (ATL) 未発症の HAM 患者では胸部レントゲン画像所見に乏しく、呼吸器症状をほとんどもたない肺病変を高率に合併することが指摘されており⁸⁾、積極的な肺病変の検索が HAM のうたがいのある症例における診断に有用となるばあいがあることを示唆している。

治療後の HTLV-1 プロウイルスの増加に関しては、ステロイド投与により HTLV-1 特異的 T 細胞反応が抑制された影響と考えられる。HAM における HTLV-1 特異的 T 細胞反応は、炎症の助長とともに、HTLV-1 プロウイルス量の減少にも貢献する⁹⁾。ATL 発症のリスク因子のひとつに高 HTLV-1 プロウイルス量が挙げられており⁹⁾、ステロイド治療でプロウイルス量の増加が続いたばあい、ATL 発症のリスクを高めてしまう可能性があり、急速進行性 HAM に対するステロイド治療に併せて、IFN- α 投与¹⁰⁾などのプロウイルス量増加をおさえる治療の併用も考慮する必要があると思われる。

おわりに

HTLV-1 抗体価が高値の HAM では急速進行性で LSCL をともなう例がある。ステロイド反応性は概ね良好であるため、早期に診断を下し治療をすべきである。亜急性に症状が進行し、肺病変をともなう脊髄病変は、サルコイドーシスや結核などに加えて、急速進行性 HAM の可能性を検討する必要がある。呼吸器症状がなくても肺病変の有無を確認することが脊髄病変の診断に有用となる可能性がある。

本論文の主旨は、第 193 回日本神経学会関東甲信越地方会 (2010 年 6 月 5 日、東京) にて発表した。

謝辞：肺の画像所見および肺生検所見に関してご教授いただきました東京医科歯科大学呼吸器内科玉岡明洋先生、および抗 AQP4 抗体を測定していただきました東北大学医学部神経内科学教室高

橋利幸先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Nakagawa M, Izumo S, Ijichi S, et al. HTLV-1-associated myelopathy: analysis of 213 patients based on clinical features and laboratory findings. *J Neurovirol* 1995;1:50-61.
- 2) Kida H, Nakagawa M, Iwasaki H, et al. A case of rapidly progressive HTLV-1-associated myelopathy. *Clinical Neurology* 1997;37:802-805.
- 3) Shakudo M, Inoue Y, Tsutada T, et al. HTLV-1-associated Myelopathy: Acute Progression and Atypical MR Findings. *Am J Neuroradiol* 1999;20:1417-1421.
- 4) 梅原藤雄. MRI で異常信号を示し、血清・髄液中抗 HTLV-1 抗体陽性のミエロパチー：Variant HAM. *臨床神経* 2005;45:916-918.
- 5) Watanabe M, Yamashita T, Hara A, et al. High signal in the spinal cord on T2-weighted images in rapidly progressive tropical spastic paraparesis. *Neuroradiology* 2001;43:231-233.
- 6) 杉本峯晴, 松本充博, 中嶋博徳ら. HTLV-I-associated myelopathy (HAM) における肺病変発症機序：T 細胞機能の検討. *日本胸部疾患学会雑誌* 1989;27:1198-1203.
- 7) Koga M, Takahashi T, Kawai M, et al. Neuromyelitis Optica with HTLV-1 Infection: Different from Acute HAM? *Internal Medicine* 2009;48:1157-1159.
- 8) 興相博次, 杉本峯晴. HTLV-1 関連肺疾患. 別冊「医学のあゆみ」呼吸器疾患. ver.5. 東京: 医歯薬出版; 2007. p. 441-443.
- 9) 神奈木真理. HTLV-1 感染症と免疫. *炎症と免疫* 2007;15: 113-119.
- 10) 出雲周二. HTLV-1 associated myelopathy (HAM). *Brain Medical* 2007;19:239-247.

Abstract**Rapid progressive HTLV-1-associated myelopathy with bronchoalveolar lesions and a long spinal cord lesion extending to almost the entire spinal cord**

Ryo Itami, M.D.¹⁾, Nobuo Sanjo, M.D.¹⁾, Hiroya Kuwahara, M.D.¹⁾, Masaki Yamamoto, M.D.²⁾,
Ken-ichi Atarashi, M.D.²⁾, Takanori Yokota, M.D.¹⁾ and Hidehiro Mizusawa, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University

²⁾Department of Pulmonary Medicine, Soka Municipal Hospital

We report the case of a 73-year-old woman with progressive gait disturbance for several months and an impaired standing ability. Her symptoms were lower-limb-dominant spastic tetraplegia with normal muscle tonus, hyperreflexia with positive Babinski sign, hypothermesthesia and hypalgesia in bilateral lower limbs, and dysesthesia in the fingers of both hands. Magnetic resonance (MR) images revealed a long lesion extending to nearly the entire spinal cord, and chest computed tomography (CT) revealed diffuse multiple small nodular lesions in the lower parts of the right and left lungs. High titers of human T-cell lymphotropic virus (HTLV)-1 antibodies in the serum and CSF, large amount of HTLV-1 provirus and neopterin in the CSF, and lymphocytic infiltration around bronchioles in pulmonary biopsy specimens indicated the presence of HTLV-1-associated myelopathy (HAM) with HTLV-1-associated bronchiolo-alveolar disorder (HABA). Her neurologic symptoms and the lesions in the spinal cord and lungs rapidly improved after corticosteroid pulse therapy. Rapid progressive HAM should be considered as a differential diagnosis of subacute spastic paraparesis with long spinal cord lesions. Further, careful investigation to detect pulmonary lesions, which are reported to be asymptomatic in most cases, is useful to confirm a diagnosis of HAM.

(Clin Neurol 2011;51:130-134)

Key words: HTLV-1-associated myelopathy (HAM), HTLV-1-associated bronchiolo-alveolar disorder (HABA), rapid progressive, spinal cord lesion, pulmonary lesion
