

C 型肝炎ウイルス感染症に伴う封入体筋炎の調査研究

研究分担者：西野一三¹⁾

研究協力者：漆葉章典²⁾

1) (独)国立精神・神経医療研究センター神経研究所
疾病研究第一部

2) (独)国立精神・神経医療研究センタートランスレーショナル
メディカルセンター臨床開発部

研究要旨

C型肝炎ウイルス（HCV）感染症に併発した封入体筋炎（IBM）症例の報告が数件あるが、両者の関連性は不明である。本研究の目的は HCV 既感染 IBM 患者の頻度および臨床・病理学的特徴を明らかにすることである。2002 年 5 月～2012 年 4 月に国立精神・神経医療研究センター凍結生検筋レポジトリに登録された症例から IBM と診断された 116 例を抽出し、各主治医へのアンケート調査をもとに HCV 抗体の有無を調査した。また発症年齢や臨床経過、筋病理所見を HCV 抗体陽性群と陰性群で比較した。IBM 患者の 28.1%（32/114 例）が HCV 抗体陽性例であった。これは本邦一般人口の HCV 抗体陽性率（60 代：3.4%、2000 年）および多発筋炎同齡患者の HCV 抗体陽性率（4.5%、2/44 例）より有意に高かった（ $P < 0.001$ ）。解析した限りにおいて HCV 既感染群と非感染群との間に臨床・病理学的に有意な差は認められなかった。HCV 感染が IBM の病態に何らかの形で関与している可能性がある。

A：研究目的

封入体筋炎（IBM）は 50 歳以上の高齢者で最も頻度の高い炎症性筋疾患であるが、その病態は不明な点が多い。C 型肝炎ウイルス（HCV）感染症に伴った封入体筋炎症例の報告はこれまでに数件あるが、両者の関連性は不明である。本研究の目的は HCV 既感染 IBM 患者の頻度および臨床・病理学的特徴を

明らかにすることである。

B：研究方法

2002 年から 2012 年に国立精神・神経医療研究センター凍結筋レポジトリに登録された症例から、ENMC IBM Research Diagnostic Criteria 2011 で clinicopathologically defined IBM に該当す

る症例 116 例を抽出し、主治医に回答を求め
る形でアンケート調査を行った。質問項目は
HCV 抗体の有無、臨床経過（ペットボトル開
栓、しゃがみ立ち、自立歩行）合併する自己
免疫疾患が含まれた。対照として同時期の多
発筋炎（PM）同齡患者 44 例の主治医にも同
様のアンケート調査を行った。PM の診断は
Dalakas と Hohlfeld の診断基準（確実例）に
従った。また凍結筋標本で縁取り空胞の頻度、
MHC class 1 および 2 の陽性率を HCV 抗体
陽性・陰性間で比較した。また HCV 抗体陽
性例の凍結筋検体を用いて RT-PCR を用いて、
筋標本中の HCV-RNA を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究で用いる全ての検体ならびに臨床情
報は全例採取時に国立精神・神経医療研究セ
ンター倫理委員会で承認された「診断と検体
の研究使用に関する承諾書」をもとにインフ
ォームド・コンセントされており、「神経・筋
疾患の病態解明と治療法開発」を目的とした
研究への使用が許可されている。

C : 研究結果

HCV 抗体検査が行われた 114 例中 32 例
（28%）が HCV 抗体陽性であった。これは
対照の PM 同齡患者（2/44 例、4.5%）や 2000
年時点の日本人同齡一般人口（60 代、3.4%、
厚生労働省「C 型肝炎について 一般的な
Q&A 改訂第 6 版」より引用）と比べて有意
に高かった（ $p < 0.001$ ）。HCV 抗体陽性例・
陰性例との臨床的側面の比較では、男女比
（1.3 : 1 vs. 1.4 : 1、 $P = 0.84$ ）発症年齢（ 65.7 ± 7.8 vs. 64.1 ± 8.6 、 $P = 0.37$ ）、血清クレアチ
ニンキナーゼ値 [455 (84-3085) vs. 493.5
(96-2400)、 $P = 0.27$] 自己免疫疾患合併頻度

[11% (3/28 例) vs 18% (13/72 例) $P = 0.55$] 発症からペットボトル開栓不能までの年数 (4 vs. 5、 $P = 0.79$) しゃがみ立ち不能 (6 vs. 4、 $P = 0.25$) 歩行不能 (7 vs. 9、 $P = 0.26$) とい
ずれも有意差はなかった。筋病理学的側面の
比較では、MHC class 1 陽性者の頻度 [94%
(30/32 例) vs. 90% (74/82 例)、 $P = 0.72$] MHC
class 2 陽性者の割合 [56% (18/32 例) vs. 52%
(43/82 例)、 $P = 0.84$] 縁取り空胞を伴う筋線
維の頻度 [1.6 (0.2-8.1)% vs. 2.3 (0.2-14)%、
 $P = 0.24$] といずれも有意差はなかった。HCV
抗体陽性の IBM 患者凍結筋では 32 例中 19
例 (59%) で HCV-RNA が検出された。一方、
IBM 以外の HCV 抗体陽性神経筋疾患患者の
凍結筋で HCV-RNA が検出されたのは 21 例
中 20 例 (95%) で IBM 患者群より高頻度で
あった ($P = 0.004$)。

D : 考察

IBM において HCV 感染が統計学的に有意
に高頻度に合併していることが示された。ま
た解析した限りにおいて、HCV 抗体陽性群と
陰性群との間に、臨床的または病理学的な重
症度に差は認められなかった。このことから
HCV が IBM 病態における修飾因子として働
くものではないことが示唆され、おそらく
IBM の誘発因子として作用しているものと
思われる。HCV 抗体陽性 IBM における
HCV-RNA の検出頻度が IBM 以外の HCV 抗
体陽性神経筋疾患よりも低頻度であったこと
は、HCV の骨格筋への直接感染が必ずしも
IBM の病態形成に重要ではないことを示唆
しているように見える。一方、IBM 患者骨格
筋では激しい炎症が生じており、それが
HCV-RNA の検出に影響を与えている可能性
もあり、慎重な解釈が必要である。

HCV 感染症はシェーグレン症候群やクリオグロブリン血症など多くの自己免疫疾患に関連することが知られている。IBM の病態は依然不明な点が多いが、今回の結果は IBM が他の HCV 関連自己免疫疾患と共通する病態をもっている可能性を示唆している。

E : 結論

IBM においては HCV 感染症の頻度が 28% と高く、何らかの形で IBM の病態形成に関与していると考えられる。

F : 健康危険情報

なし

G : 研究発表

1 : 論文発表

Nishino I, Carrillo-Carrasco N, Argov Z: GNE myopathy: current update and future therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. [Epub Jul 2014] ahead of print

Yonekawa T, Nishino I: Ullrich congenital muscular dystrophy: clinicopathological features, natural history and pathomechanism(s). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. [Epub June 2014] ahead of print

Mori-Yoshimura M, Hayashi YK, Yonemoto N, Nakamura H, Murata M, Takeda SI, Nishino I, Kimura E: Nationwide patient registry for GNE myopathy in Japan. *Orphanet J Rare Dis*. 9(1): 150, 2014 [Online journal]

Yonekawa T, Malicdan MC, Cho A, Hayashi YK, Nonaka I, Mine T, Yamamoto T, Nishino I, Noguchi S: Sialyllactose ameliorates myopathic phenotypes in symptomatic GNE myopathy model mice. *Brain*. 137(10): 2670-2679, 2014

Cho A, Hayashi YK, Monma K, Oya Y, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I: Mutation profile of the *GNE* gene in Japanese patients with distal myopathy with rimmed vacuoles (GNE myopathy). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 85(8): 912-915, 2014

Noguchi S, Ogawa M, Kawahara G, Malicdan MC, Nishino I: Allele-specific Gene Silencing of Mutant mRNA Restores Cellular Function in Ullrich Congenital Muscular Dystrophy Fibroblasts. *Mol Ther Nucleic Acids*. 3: e171, 2014

Huizing M, Carrillo-Carrasco N, Malicdan MC, Noguchi S, Gahl WA, Mitrani-Rosenbaum S, Argov Z, Nishino I: GNE myopathy: New name and new mutation nomenclature. *Neuromuscul Disord*. 24(5): 387-389, 2014

Mori-Yoshimura M, Oya Y, Yajima H, Yonemoto N, Kobayashi Y, Hayashi YK, Noguchi S, Nishino I, Murata M: GNE myopathy: A prospective natural history study of disease progression.

Neuromuscul Disord. 24(5): 380-386,
2014

Goto M, Okada M, Komaki H, Sugai K,
Sasaki M, Noguchi S, Nonaka I, Nishino I,
Hayashi YK: A nationwide survey on
marinesco-sjogren syndrome in Japan.
Orphanet J Rare Dis. 9(1): 58, 2014

2 : 学会発表

Uruha A, Noguchi S, Hayashi YK,
Nonaka I, Nishino I: High Prevalence of
Hepatitis C Virus Infection in a Japanese
Inclusion Body Myositis Cohort. 2014
American College of Rheumatology
(ACR)/ Association of Rheumatology
Health Professionals (ARHP) Annual
Meeting, Boston, USA, Nov 2014.

漆葉章典，野口悟，林由起子，桒中征哉，西
野一三：C型肝炎ウイルス感染は封入体筋炎
で高頻度である。第19回日本神経感染症学会
総会学術集会・第26回日本神経免疫学会学術
集会合同学術集会，金沢市，9.4-9.6，2014.

H : 知的所有権の取得状況（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