

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-1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ー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、肺肺炎、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何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¹。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²。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³。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)

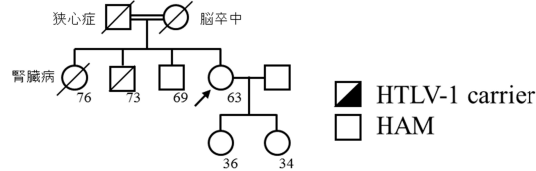
【既往歴】右眼弱視 (3 才麻疹罹患時~)、子宮筋腫 (38 才子宮/片側卵巣摘出)、dry eye (50 才)、甲状腺腫 (59 才)

【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。(病歴中いくつかのころかはっきりしないが 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)、トーヌス正常。下肢；近位筋優位に瀰漫性に低下、トーヌス正常。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

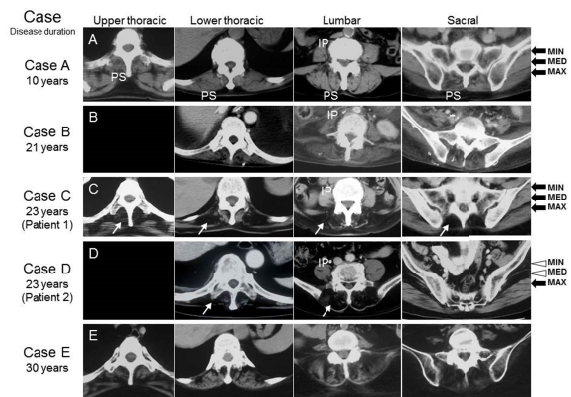
<感覚系>明らかな異常所見なし

<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、免疫介在性の筋炎の所見が得られた。(図3)

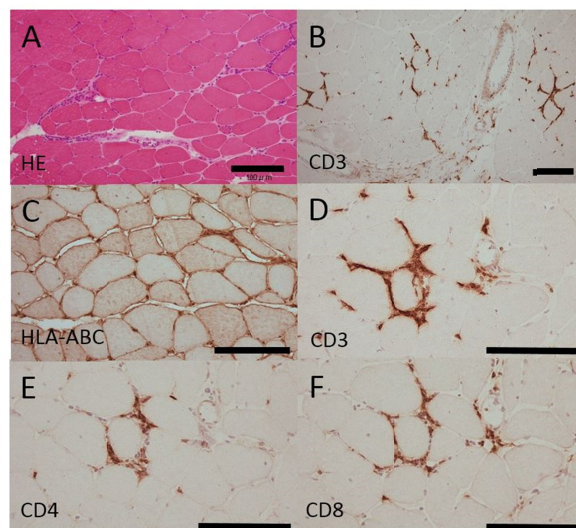
D. 考案

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

潤の目立つ炎症であり、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レベル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

