

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 : 松浦英治
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 : 講師

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。我々は本研究を通じてHTLV-1 に関連する筋炎の疫学的、臨床的、病理学的特徴を明らかにし、HTLV-1 関連炎症性疾患の診療に資する情報を集積した。その結果、鹿児島大学の炎症性筋疾患では高率にHTLV-1 感染が認められ、炎症性筋疾患の病態に関与している可能性が示唆された。また、HTLV-1 感染筋炎と非感染筋炎では疾患の経過に際が認められた。特に封入体筋炎においてはNT5C1A 抗体とHTLV-1 は負の相関が認められ、通常の封入体筋炎とは異なる機序が関わっていることが示唆された。

A. 研究目的

HAM はHTLV-1 ウイルスに感染したヒトの3% 前後に発症するウイルス性脊髄炎であり、HAM の発見以来、HAM の臨床症状は詳細に報告されてきた。その主な症状は、痙性脊髄麻痺（100%）、排尿障害（93%）、軽度の感覚障害（53%）、下半身の発汗障害などであり、胸髄を中心とする慢性脊髄炎の症状としてとらえられている。

一方、HTLV-1 に関連する筋炎について疫学的研究によりHTLV-1 関連筋炎の存在が示唆されてきた。ジャマイカや日本（鹿児島）に於いて多発性筋炎におけるHTLV-1 抗体陽性率が27.5%と一般感染率11.6%に比して有

意に高いことが報告されている（1993 鹿児島）。しかしながら、HTLV-1 筋炎は臨床的、病理学的に定義することができないためHTLV-1 関連筋炎の存在については未だはっきりしない。昨年はHAM 患者のなかにも炎症性筋疾患が存在する可能性があるため、一般的HAM 患者の筋力低下と筋炎合併例のHAM 患者の臨床的差異を明らかにするに先立ち、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鹿児島における炎症性筋疾患の HTLV-1 感染率を検討する。加えて、臨床経過に差異があるか明らかにするとともに、特に封入体筋炎において比較的特異的とされる抗体の陽性率を検討する。

B. 研究方法

2004 年-2014 年まで当病院の神経内科病棟に入院し、PM, DM, sIBM と診断されたすべての症例について、入院時の臨床情報をもとに後方視的に次の 3 項目について検討を行った。

鹿児島（当科）における PM, DM, sIBM の割合は、各々のウイルス感染の割合は HTLV-1 感染の有無で臨床的な差があるか。HTLV-1 感染が sIBM の誘引となる可能性は。

（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 に保存される。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。

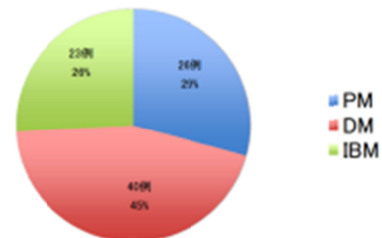
C. 研究結果

1 . 三つの炎症性筋疾患、多発筋炎（PM）、皮膚筋炎（DM）、封入体筋炎（IBM）について入院の割合は PM が 26 例、DM が 40 例、IBM

が 23 例であった（図 1）。

図 1

PM, DM, IBMの頻度



これら 3 つの炎症性疾患について HTLV-1 の陽性率を調査したところ、いずれも 20% をこえる陽性率であった。興味深いことに HBV や HCV の陽性率も高かった（表 1）。

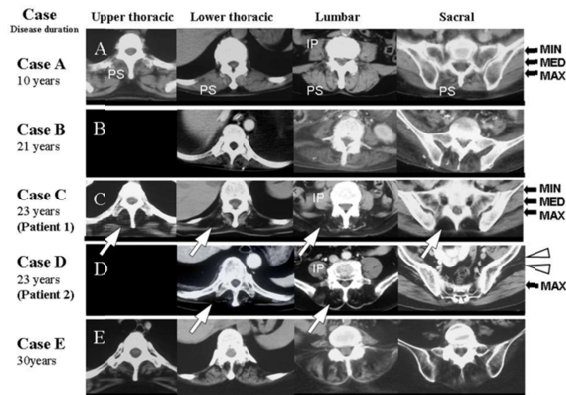
表 1

PM, DM, IBMの比較

	PM	DM	IBM	χ ² or Fisher
N	26	40	23	
性別(男性の割合)	38.5%	32.5%	52.2%	0.304
嚙下障害	26.9%	27.5%	39.1%	0.566
ANA陽性率	48.0%	57.5%	40.0%	0.421
抗Jo-1抗体陽性率	12.0%	10.3%	10.5%	0.975
HTLV-1陽性率	20.8%	21.1%	27.3%	0.831
HBV陽性率	12.0%	2.5%	15.0%	0.181
HCV陽性率	8.3%	2.5%	9.5%	0.452
免疫抑制剤の使用	61.5%	50.0%	26.1%	0.041
悪性腫瘍の合併	7.7%	15.0%	4.3%	0.357
ほか自己免疫性疾患の合併	26.9%	22.5%	13.0%	0.482
IPの合併	42.3%	42.5%	4.3%	0.040
難治例	65.4%	40.5%	100.0%	<0.001

2 . 昨年の研究で明らかとなった点として、筋炎を合併していた HAM 患者は CT 検査による画像的検討により特異的な筋萎縮を呈していることが判明した（図 2）。HAM に於いては腸腰筋が障害されるのが一般的であるが、腸腰筋に比して傍脊柱筋の著しい筋萎縮が認められた。

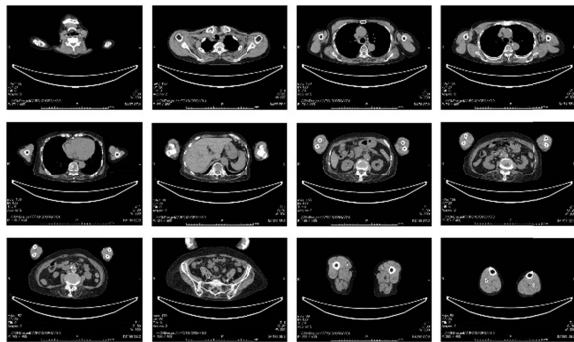
図 2



Case C及びDのHAM + 筋炎の患者は傍脊柱筋の萎縮が顕著であった。
Case A, B, EはHAM患者の罹患年数による筋萎縮の比較コントロール。

これに対して、筋炎の合併は指摘されていないものの、臨床的に傍脊柱筋が障害されているHAM患者を検討したところ、やはり傍正中筋の萎縮が認められた。(図3)

図3



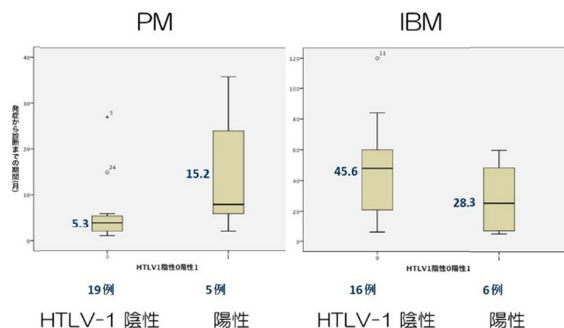
3. 一方、炎症性筋疾患においてHTLV-1の感染の有無によって臨床症状がことなるかどうか検討したところ、感染筋炎の発症は非感染筋炎よりも3年から4年発症が遅かったが、診断時のmRSやCKの値に有意な差は認められなかった(表2)。しかしながら、PMにおいて発症から診断までの経過は感染例が有意に長く、IBMでは有意に短かった(図4)。

表2

PMのみ				
	HTLV-1陰性	HTLV-1陽性	t test	Mann-Whitney
N	19	5		
発症年齢	55.4 ± 17.3	58.6 ± 13.8	0.704	
発症から診断(月)	5.3 ± 6.1	15.2 ± 14.3	0.198	
CK	4017 ± 4946	1818 ± 1073	0.341	
診断時のmRS	3.0 ± 0.8	3.0 ± 0.6		0.945
退院時のmRS	2.0 ± 0.8	2.0 ± 0.7		0.367
IBMのみ				
	HTLV-1陰性	HTLV-1陽性	t test	Mann-Whitney
N	16	6		
発症年齢	65.1 ± 8.8	69.2 ± 7.2	0.322	
発症から診断(月)	45.6 ± 30.6	28.3 ± 23.0	0.277	
CK	611 ± 356	444 ± 208	0.298	
診断時のmRS	3.0 ± 0.5	3.0 ± 0.4		0.914
退院時のmRS	3.0 ± 0.6	3.0 ± 0.5		0.858

図4

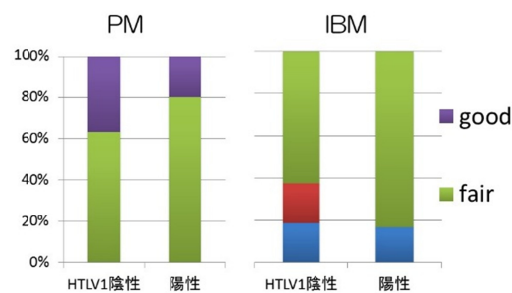
発症から診断までの期間



ステロイド治療に対する治療反応性は感染の有無で差はみとめられなかった(図5)

図5

PSLの効果



3. われわれは封入体筋炎における

HTLV-1 感染率が高いことを以前報告しており、今回の疫学的調査でも感染率が高いことが明らかとなったことをうけ、封入体筋炎に比較的特異的な抗体とされる NT5C1A 抗体が HTLV-1 陽性封入体筋炎でも高いか、また、HTLV-1 陽性筋炎ではどうであるか検討した。

まず、各々の筋炎において NT5C1A 抗体の陽性率を確認したところ、封入体筋炎においては 66.7% であるのに対して多発筋炎および皮膚筋炎においては 20% 未満であることを確認した (表 3)。

表 3

4. HTLV-1に関連する筋炎の病態

		IBM (18)	PM (22)	DM (21)
HTLV-1	Pos	6	9	5
	Neg	12	13	16
NT5C1A	Pos	12	4	3
	Neg	6	18	18
% pos		66.7	18.2	14.3

封入体筋炎における NT5C1A 抗体の陽性率は既報告と同様にたかかったが、HTLV-1 との関連があるか確認するために各々の筋炎における抗体と HTLV-1 の感染について検討したところ、HTLV-1 感染と同抗体陽性の関連は IBM において負の相関を認めた。PM や DM においては関連は認められなかった。(表 4)。

表 4

筋炎におけるHTLV-1とNT5C1A抗体陽性率

	IBM		P value
	NT5C1A	HTLV-1	
Pos	12	6	0.047
Neg	6	12	
		18	18

	PM		P value
	NT5C1A	HTLV-1	
Pos	4	9	0.09
Neg	18	13	
		22	22

	DM		P value
	NT5C1A	HTLV-1	
Pos	3	5	0.348
Neg	18	16	
		21	21

また、封入体筋炎においてはミトコンドリア機能異常を示唆する病理所見が随伴することが明らかとなりつつある。ミトコンドリア異常所見と HTLV-1 感染が関連があるか検討した。

小数例の検討であるが、封入体筋炎におけるミトコンドリア異常所見を有する症例における HTLV-1 感染率は、ミトコンドリア異常所見を認めなかった封入体筋炎における感染率と差を認めなかった (表 5)。

表 5

CCO異常とHTLV-1感染の関連

		PM (22)		sIBM (22)	
		-	+	-	+
CCO deficiency	(+)	4	16	16	6
	(-)	18	6	6	16
	% pos	18.1%	72.7%	72.7%	66.7%
HTLV-1	(+)	7	6	6	6
	(-)	15	16	16	16
	% pos	31.8%	27.3%	27.3%	27.3%
CCO deficiency		-	+	-	+
		15	7	16	6
	(+)	2	2	12	4
	(-)	13	5	4	2
	% pos	13.3%	28.6%	75.0%	66.7%

まとめ

- HTLV-1 陽性率がいずれの炎症性筋疾患においても高率で、感染例と非感染例では臨床経過が異なる可能性が示された。
- HTLV-1 が炎症性筋疾患に影響を与えている可能性が示唆された。

- NT5C1A 抗体は s IBM で高率に検出されたが、HTLV-1 が IBM に与える影響は、NT5C1A 抗体の関与する病態機序とは異なると考えられた。

D. 考案

各筋炎に HTLV-1 感染例が多いことが判明したが、HTLV-1 感染により炎症機転が修飾されて発見されやすくなっている可能性も考えられた。

ただし、発見までの期間については、比較的早く発見されやすい多発性筋炎においては、感染例のほうが有意に長くなっており (5.3M vs 15.2M) 感染によって症状が悪くなっているとはいえない。もともと発見までの期間が長い封入体筋炎については発見までの期間は短縮していた (46M vs 28M)。

HTLV-1 がミトコンドリア障害を介して筋症状を呈しているという仮説については、多発性筋炎においては HTLV-1 感染筋炎のほうが COX 欠損割合が多く、これは先のわれわれの報告に矛盾したが、一般にミトコンドリア異常所見を伴うとされる IBM においては、むしろ、HTLV-1 非感染例のほうに COX 異常所見が多くみられ、また、NT5C1A 抗体も感染と負の相関を認めたことから、HTLV-1 感染封入体筋炎は一般的な封入体筋炎と異なる機序が働いていることが想定された。

E. 結論

今回の検討では、HTLV-1 と封入体筋炎の直接の関連は明らかとならなかったが、炎症性筋炎に HTLV-1 以外にも肝炎ウイルスなどの感染が高く認められる傾向が認められた。

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

