

IBM と傍脊柱筋萎縮との関連およびアルギニン治療と 病理学的背景に関する研究

研究協力者：橋口 昭大¹⁾

共同研究者：兒玉 憲人¹⁾、崎山 佑介¹⁾、岡本 裕嗣¹⁾、松浦 英治¹⁾、
樋口 逸郎²⁾、高嶋 博¹⁾

1. 鹿児島大学 脳神経内科
2. 鹿児島大学医学部保健学科理学療法学専攻

研究要旨

H29 年度は IBM の傍脊柱筋萎縮に注目し解析を行い、HTLV-1 陽性 IBM 群において傍脊柱筋萎縮の頻度が高いことを明らかにした。平成 30 年度と令和 1 年度はアルギニン治療効果と病理学的背景との関連性について研究した。L-arginine を投与した IBM8 例中 7 例で筋力の改善がみられたが、治療効果が見られた群にとそうでない群において病理学的差異は認められなかった。ミトコンドリア病のバイオマーカーとされる GDF-15 は IBM でも高い傾向があった。

A：研究目的

封入体筋炎（以下 IBM）では前腕の深指屈筋や大腿四頭筋の筋萎縮が顕著である。近年、傍脊柱筋が萎縮した IBM 症例を経験した。

IBM では傍脊柱筋に萎縮を生じやすいか、対照群と比較検証した。また IBM は主に 50 歳以上に発症し免疫療法が検討されるが、現段階では有効な治療法は確立されていない。その筋病理において高率に ragged-red fiber (RRF) や cytochrome c oxidase (CCO) 欠損線維が見られ、病態にミトコンドリア機能異常

が関与していると考えられ、L-arginine の有効性とその病理学的背景、また評価マーカーの有用性について検討した。

B：研究方法

傍脊柱筋萎縮との関連については、過去に当科入院歴のある IBM 15 例の傍脊柱筋の CT 画像を後方視的に評価した。対照群は年齢と性別をマッチさせた筋炎群 13 例（皮膚筋炎、多発筋炎、壊死性筋炎）、重症筋無力症（MG）21 例とした。部位は胸椎レベルと

腰椎レベル、筋萎縮の程度は Grade 0 (萎縮なし)、Grade 1 (軽度)、Grade 2 (中等度)、Grade 3 (高度) の 4 段階で評価した。サルコペニア、臥床状態 (modify Rankin Scale ≥ 5)、脊椎疾患のある症例は傍脊柱筋の筋萎縮に影響するため除外した。

アルギニン治療効果とその病理学的背景の解析については、2014 年から 2019 年までに当科に入院した封入体筋炎患者 9 名 (男性 2 名、女性 7 名、平均年齢 72.7 歳) について、筋生検におけるミトコンドリア異常と LC3、HLA-class 抗原の発現について検討し、L-arginine 投与の反応性との関連について検討した。また、ミトコンドリア病のバイオマーカーと言われる GDF-15 (growth/differentiation factor 15) の測定を行った。

(倫理面への配慮)

ミトコンドリア機能異常を伴う神経筋疾患に対する L-arginine 投与に関する臨床研究倫理審査を受けている。症例については匿名化し、L-arginine 投与においてはインフォームド・コンセントを得ている。

C : 研究結果

中等度以上 (Grade 2 or 3) を有意な筋萎縮として解析した結果、胸椎レベルでは IBM 群とその他筋疾患群に統計学的に有意はなく、腰椎レベルでは IBM 群で統計学的に有意差のある傍脊柱筋萎縮がみられた (IBM 群 vs 筋炎群: p 値 0.042, IBM 群 vs MG 群: p 値 0.005)。胸腰椎にわたる広範囲な傍脊柱筋萎縮に着目すると、HTLV-1 抗体陽性 IBM 群は 57% (4 例/7 例) と割合が高く、HTLV-1 抗体陰性 IBM 群 13% (1 例/8 例)、

筋炎群 7% (1 例/14 例) MG 群 14% (3 例/21 例) であった。HTLV-1 抗体陽性の筋炎群 4 例 (皮膚筋炎 3 例、多発筋炎 1 例) では、いずれも傍脊柱筋萎縮は確認されなかった。治療効果に関しては、L-arginine 投与については、短期評価では 7 例中 6 例 (85.7%) で有効であった。HLA-class 2 抗原の発現亢進の程度において、L-arginine 有効例ではびまん性に亢進している傾向が見られた。L-arginine 投与群のうち、長期経過をフォローできた 1 例において、ステロイド漸減により CK 上昇と筋力低下の緩徐な進行が見られた。GDF-15 値については、ミトコンドリア病と同様に高い傾向にあった、病理学的検討において、CCO 欠損線維および SDH 濃染線維は全例で認めたが、RRF 線維を認めたのは 4 例であった。LC3 免疫染色は全例で陽性であった。HLA-class 1 抗原は全例でびまん性に亢進し、HLA-class 2 抗原も亢進しやすい傾向にあった。

D : 考察

傍脊柱筋が萎縮する割合は IBM 群が対照群に比べて有意に高く、HTLV-1 抗体陽性例は陰性例に比べてより広範囲に萎縮していた。L-arginine 投与は短期的には有効と考えられた。しかし、長期経過では L-arginine 単独での効果維持はばらつきも大きい。LC3 免疫染色は筋線維内の封入体を検出するのに鋭敏であり、封入体筋炎の早期診断にはつながりうるが、治療効果の指標とはならないと考えられた。HLA-class 2 抗原発現の程度と GDF-15 値は症例間でばらつきもあるが、L-arginine の有効性の指標とはなりうる可能性がある。

E：結論

なし

IBMにおける傍脊柱筋萎縮にHTLV-1の関与が示唆された。L-arginineは封入体筋炎の有効な治療となる可能性があるが、長期的な効果維持のためには既存の治療との組み合わせも有効である。HLA-class2の発現亢進が強く見られる症例は、積極的にL-arginineを使用しても良い。治療評価においては、神経学的評価のみならずGDF-15等のバイオマーカーの構築が必要である。

F：健康危険情報

なし

G：研究発表

(発表雑誌名、巻号、頁、発行年なども記入)

1：論文発表

なし

2：学会発表

1) 封入体筋炎と傍脊柱筋萎縮の関連性についての検討. 崎山佑介, 兒玉憲人, 橋口昭大, 第59回日本神経学会学術大会. 2018. 5月. 札幌

封入体筋炎に対するL-arginine治療の適応と病理学的背景の検討, 兒玉憲人, 橋口昭大, 第60回日本神経学会学術大会. 2019. 5月. 大阪

炎症性筋疾患におけるHLA-classII抗原発現の解析. 兒玉憲人, 橋口昭大, 第5回日本筋学会. 2019. 8月. 東京

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