

抗 HTLV-I 抗体陽性 IBM の臨床的特徴

研究分担者：山下 賢

共同研究者：原 健太郎、俵 望、植田 光晴

熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学

研究要旨

封入体筋炎（IBM）は緩徐進行性のミオパチーであるが、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-I）感染症を合併した症例では致死的な急速進行性の筋力低下と肥大型心筋症を呈したと報告されている。本研究の目的は HTLV-I 感染が IBM の臨床症状に及ぼす影響を解明することである。我々は抗 HTLV-I 抗体陽性および陰性の本疾患患者の臨床的特徴を比較検討した。「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」研究に登録された 351 症例の内、212 例が ENMC2011 の IBM 診断基準を満たした。さらに 9 例が抗 HTLV-I 抗体陽性、147 例が本抗体陰性であり、56 例は未測定であった。本抗体陽性および陰性症例で有意差を示したパラメータはなかったが、本抗体陽性例は男性優位であり、歩行障害での発症、努力性肺活量高値、ステロイド治療有効の傾向を示した。少なくとも診断時点で、本抗体陽性および陰性症例は同様の臨床的特徴を示した。IBM の臨床経過に及ぼす HTLV-I 感染の影響を解明するためには長期的な解析が必要である。

A：研究目的

封入体筋炎（IBM）は緩徐進行性のミオパチーであるが、ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型（HTLV-I）感染症を合併した症例では致死的な急速進行性の筋力低下と肥大型心筋症を呈したと報告されている。また HTLV-I 感染ヘルパー/インデューサー T 細胞と HTLV-I Tax 特異的な細胞傷害性 T 細胞が、HTLV-I 感染合併患者の骨格筋に浸潤することが示されている。本研究の目的は HTLV-I 感染が IBM の臨床症状に及ぼす影響を解明することである。

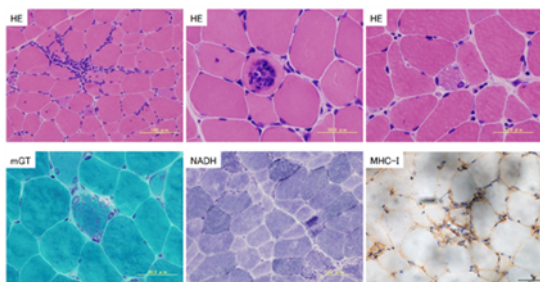
B：研究方法

1) 症例提示（66 歳女性）

X-17 年から頻回に転倒し、徐々に上肢遠位筋・下肢近位筋の筋力低下が進行した。X-7 年に当科入院し、臨床症状および筋病理（図 1）所見より封入体筋炎と診断され、IVIg 投与や BYM338 治験参加するも、徐々に症状が進行した。X 年 4 月に自宅で転倒し、Th11 圧迫骨折にて当院救急部に入院した。4 月 20 日に他院転院の際に左殿部に疼痛を伴う腫瘤を自覚し、次第に増大した。5 月 8 日当院整形外科を紹介受診し、腫瘤生検にて ATLL (Ann

Arbor II E 期疑い) と診断された。各種化学療法と放射線治療を行なっているが、腫瘍に対する反応性が不良であるとともに、治療に伴う臥床状態の遷延によりさらに ADL が低下している。

図 1. 筋病理所見



HE 染色では非壊死線維を包圍・浸潤する単核球を認め、mGT 染色で一部の筋線維に縁取り空胞を認めた。NADH 染色では虫喰い像が散見され、MHC-I 染色では筋膜が染色される線維が見られた。

2) 対象と方法

臨床的に IBM が疑われ、「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」研究に同意された患者血清連続 351 検体について、抗 HTLV-I 抗体陽性例、陰性例および未測定例に分類し、本抗体陽性および陰性の IBM 患者について、以下のパラメータに関して臨床病理学的特徴を比較した。

各パラメータ：年齢、男女比、罹病期間、Body mass index、初発症状、嚥下障害の有無、筋力低下の分布（膝伸展の筋力<股関節屈曲の筋力、手指屈筋の筋力<肩外転の筋力）、握力左右差、血清 CK 値、抗 NT5C1A 抗体の有無、肺機能検査（%VC、%FVC）、心機能検査（EF、%FS）、IBMFRS スコア、ステロイドおよび免疫グロブリン静注療法の使用・反応性

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、承認番号第 937 号「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」および承認番号第 1124 号「封入体筋炎の病態解明と治療法の開発に関する研究」として、平成 30 年 4 月 27 日人を対象とする医学系研究疫学・一般部門倫理委員会にて承認されている。

C：研究結果

「封入体筋炎患者に対する新規血清診断法の開発」研究に登録された 351 症例の内、212 例が ENMC2011 の IBM 診断基準を満たした。さらに 9 例が抗 HTLV-I 抗体陽性、147 例が本抗体陰性であり、56 例は未測定であった。本抗体陽性および陰性症例で有意差を示したパラメータはなかったが（表 1）、本抗体陽性例は男性優位であり、歩行障害での発症、努力性肺活量高値、ステロイド治療有効の傾向を示した。

表 1. 抗体陽性および陰性例の臨床病理学的比較

	陽性例 (n=9)	陰性例 (n=147)	P
検査時年齢	67.0±9.0	69.4±9.6	0.3019
発症時年齢	59.8±11.7	63.7±10.4	0.3001
罹病期間	6.8±5.0	5.2±4.5	0.2961
女性割合	11.1%	41.5%	0.0877
Body mass index	21.5±2.2	22.1±3.6	0.5845
初発症状			
階段昇降困難	55.6%	44.2%	0.5162
歩行困難	55.6%	25.9%	0.1159
手指屈曲障害	22.2%	20.4%	1
書字困難	0.0%	2.0%	1
嚥下困難	0.0%	10.2%	0.6017

筋力低下分布			
膝伸展<股屈 曲	66.7%	78.9%	0.4101
手指屈曲<肩 外転	77.8%	80.3%	1
膝伸展<股屈 曲 +手指屈曲 <肩外転	44.4%	60.5%	0.4863
嚥下障害	33.3%	37.4%	1
握力左右差絶 対値(kg)	3.4±3.3	3.2±2.7	0.9892
血液検査			
CK (IU/L)	404.6±313.5	630.7±642.7	0.2564
抗 NT5C1A 抗 体陽性率	44%	49%	1
呼吸機能検査			
%VC	104.5±19.9	92.4±19.4	0.1536
%FVC	107.2±19.6	91.4±19.4	0.065
心機能検査			
EF	65.8±6.8	67.7±7.3	0.5472
%FS	39.4±6.6	37.8±7.0	0.5384
重症度			
IBMFRS _total	27.4±9.0	28.8±8.0	0.6088
IBMFRS_1	3.4±0.7	3.3±1.0	0.9574
IBMFRS_2	3.2±1.3	3.3±0.9	0.8874
IBMFRS_3	3.2±1.1	3.2±1.0	0.747
IBMFRS_4	3.1±1.1	3.0±0.9	0.6525
IBMFRS_5	3.0±1.3	3.1±1.1	0.9256
IBMFRS_6	2.6±1.4	3.0±1.2	0.349
IBMFRS_7	3.3±0.5	3.3±1.0	0.7721
IBMFRS_8	2.1±0.8	2.3±1.0	0.4966
IBMFRS_9	2.2±1.1	2.5±1.2	0.3906
IBMFRS_10	1.2±1.1	1.8±1.1	0.157
治療			

ステロイド投 与率	44.4%	34.7%	0.7211
ステロイド有 効率	100.0%	49.0%	0.1135
IVIg 投与率	22.2%	30.6%	0.7245
IVIg 有効率	0.0%	40.0%	0.5171

D：考察

これまでに HTLV-I に関連した IBM として、17 例が報告されている (Honma 1991; Cupler 1996; Engel 1997; Ozden 2001; Littketon 2002; Warabi 2004; Matsuura 2008; Inamori 2012)。発症年齢は 38~68 歳であり、性別は男性 9 例、女性 8 例である。CK は 153.5~4023 IU/L と幅があり、筋力低下の分布として比較的近位筋が多い印象がある。針筋電図所見は、報告された全例で神経原性と筋原性が混在している。治療は大部分で無効であるが、IVIg やプレドニゾロンによる治療で一過性改善もしくは改善と評価された症例も含まれている。我々の解析においても、ステロイド治療に対して有効性を示す傾向があり、今後症例の蓄積が必要である。さらに抗 HTLV-I 抗体の評価の有無については、地域的な偏りが見られる。HTLV-I キャリアは九州地方に限らず、全国的に拡大傾向にあることから、IBM 診断に際して抗 HTLV-I 抗体の評価は重要と考える。

E：結論

少なくとも診断時点で、本抗体陽性および陰性症例は同様の臨床的特徴を示した。IBM の臨床経過に及ぼす HTLV-I 感染の影響を解明するためには長期的な解析が必要である。

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

- 1) Nakahara K, Ikeda T, Takamatsu K, Tawara N, Hara K, Enokida Y, Tanoue N, Narita S, Fujii A, Yamanouchi Y, Morinaga J, Yamashita S. A randomized phase 2 trial of antibiotic prophylaxis versus no intervention for muscle biopsy in department of neurology. *Acta Med. Okayama*, 74, 261-264 (2020).
- 2) Shimazaki R, Uruha A, Kimura H, Nagaoka U, Kawazoe T, Yamashita S, Komori T, Miyamoto K, Matsubara S, Sugaya K, Nagao M, Isozaki E. Rimmed vacuoles in myositis associated with anti-mitochondrial antibody. *J. Clin. Neurol.*, 16, 510-512 (2020).
- 3) Oyama M, Ohnuki Y, Inoue M, Uruha A, Yamashita S, Yutani S, Tanboon J, Nakahara J, Suzuki S, Shiina T, Nishino I, Suzuki S. HLA-DRB1 allele and autoantibody profiles in Japanese patients with inclusion body myositis. *PLoS One*, 15: e0237890 (2020).
- 4) Hara K, Nozaki K, Matsuo Y, Tawara N, Yamashita S. Biological significance of target fibers in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 91, 1241-1242 (2020).
- 5) Tawara N, Yamashita S, Nagatoshi C, Nakajima M, Ichimura Y, Okiyama N, Ando Y. Anti-NXP2 antibody-positive dermatomyositis with aortic thrombus in normal aortic wall. *Rheumatology (Oxford)*, in press (2020).
- 6) Amato AA, Hanna MG, Machado PM, Badrising UA, Chinoy H, Benveniste O, Karanam AK, Wu M, Tankó LB, Schubert-Tennigkeit AA, Papanicolaou DA, Lloyd TE, Needham M, Liang C, Reardon KA, de Visser M, Ascherman DP, Barohn RJ, Dimachkie MM, Miller JAL, Kissel JT, Oskarsson B, Joyce NC, den Bergh PV, Baets J, De Bleecker JL, Karam C, David WS, Mirabella M, Nations SP, Jung HH, Pegoraro E, Maggi L, Rodolico C, Filosto M, Shaibani AI, Sivakumar K, Goyal NA, Mori-Yoshimura M, Yamashita S, Suzuki N, Aoki M, Katsuno M, Morihata H, Murata K, Nodera H, Nishino I, Romano CD, Williams VSL, Vissing J, Auberson LZ, the RESILIENT Study Extension Group. Efficacy and safety of bimagrumab in sporadic inclusion body myositis: Long-term extension of RESILIENT. *Neurology*, in press (2020).
- 7) Tawara N, Yamashita S, Takamatsu K, Yamasaki Y, Mukaino A, Nakane S, Farshadyeganeh P, Ohno K, Ando Y. Efficacy of salbutamol monotherapy in slow-channel congenital myasthenic syndrome caused by a novel mutation in CHRND. *Muscle Nerve*, in press (2021).
- 8) 山下賢. 変性と炎症がクロストークする

封入体筋炎の病態メカニズム. 難病と在宅ケア 26: 43-46, 2020.

- 9) 山下賢. 指定難病最前線 封入体筋炎. 新薬と臨床 69: 80-86, 2020.
- 10) 山下賢. 眼咽頭型筋ジストロフィーと患者レジストリの意義. 難病と在宅ケア 26: 26-29, 2020.
- 11) 山下賢, 青木正志. 運動ニューロン疾患. Clinical Neuroscience 39: 91-94, 2021.
- 12) 山下賢. 一目でわかる筋病理～筋疾患を正しく診断するために～. 神経治療学 37: in press, 2021.

2 : 学会発表

- 1) Yamashita S, Hara K, Nozaki K, Matsuo Y, Tawara N. Target fibers in ALS are associated with selective autophagy-mediated clearance of denervated fibers. 31st International Symposium on ALS/MND, Dec 9-11, 2020, Virtual
- 2) 山下賢. ALS に対する医療ケアの進歩と在宅診療 (招待講演). 第 2 回日本在宅医療連合学会大会, Jun 27, 2020, 名古屋 (オンライン講演)
- 3) Yamashita S, Mukaino A, Yamasaki Y, Hara K, Tawara N, Kakimoto A, Ueyama H. Clinical features of inclusion body myositis associated with Sjögren's syndrome. 第 61 回日本神経学会総会, Aug 31-Sep 2, 2020, 岡山 (口演)
- 4) Hara K, Yamashita S, Nozaki K, Matsuo Y, Tawara N. Clinicopathological investigation of target fiber in amyotrophic lateral

sclerosis. 第 61 回日本神経学会総会, Aug 31-Sep 2, 2020, 岡山 (ポスター)

- 5) 向野晃弘, 山下賢, 山崎義宗, 竹内陽介, 俵望, 吉田遼司, 本田由美, 山下太郎, 柿本麻子, 上山秀嗣, 安東由喜雄, 植田光晴. シェーグレン症候群を合併した封入体筋炎における免疫治療有効性因子の臨床的探索 (ワークショップ). 第 32 回日本神経免疫学会学術集会, Oct 1, 2020, 金沢 (口演)
- 6) 山下賢, 俵望, 高松孝太郎, 山崎義宗, 向野晃弘, 中根俊成, 大野欽司. 新規 CHRND 遺伝子変異を有するスローチャンネル症候群に対するサルブタモール単剤投与の有効性. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, Oct 29, 2020, 東京 (口演)
- 7) 大山宗徳, 大貫優子, 井上道雄, 漆葉章典, 山下賢, 湯谷佐知子, Jantima Tanboon, 中原仁, 鈴木進悟, 椎名隆, 西野一三, 鈴木重明. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, Oct 28-30, 2020, 東京 (口演)
- 8) 山下賢. 多系統蛋白質症から解き明かす神経筋変性疾患の多様性. 第 25 回日本難病看護学会・第 8 回日本難病医療ネットワーク学会合同学術集会, Nov 20-21, 2020, web (教育講演)
- 9) 山下賢. 多系統蛋白質症における前頭側頭型認知症. 第 39 回日本認知症学会学術集会, Nov 26-28, 2020, 名古屋 web (シンポジウム)

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