

論文の内容の要旨

論文題目: 多発筋炎/皮膚筋炎、封入体筋炎における C 型肝炎ウイルス感染の意義
に関する検討

指導教官 辻省次教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 13 年 4 月入学

医学博士課程

脳神経医学専攻

神経内科学

氏名 三方 崇嗣

要旨本文

筋炎は炎症性機序で筋組織を障害する疾患の総称であり、原因の不明な特発性筋炎とウイルスや細菌、真菌等の感染に伴う感染性筋炎に大別される。特発性筋炎の多くは多発筋炎 (Polymyositis: PM)、皮膚筋炎 (Dermatomyositis: DM)、封入体筋炎 (Inclusion body myositis: IBM) に分類され、その他に筋膜炎を伴う例、限局性筋炎、肉芽腫性筋炎等の病態が知られる。DM は液性免疫機序、PM と IBM は細胞障害性機序が主に関与する。PM や DM には、自己免疫疾患や癌に伴い発症する例もあり、障害の標的は不明であり、病態機序は均一ではないと考えられている。IBM は筋線維に特徴的封入体を認め、治療抵抗性で原因不明の筋炎である。

筋炎とウイルスの関連に関しては、インフルエンザ筋炎など小児に見られる急性発症の筋炎と、成人で Human Immune deficiency virus (HIV) や Human T cell Leukemia Virus-1 (HTLV-1) などレトロウイルスに伴う筋炎が知られている。レトロウイルスが関与する筋炎の機序に関しては、ウイルスが筋織と共通抗原を持っている可能性や、ウイルスが感染した炎症細胞がサイトカインを産生し組織の自己抗原の提示を亢進させる可能性、ウイルスの持続感染が T 細胞機能を変化させる可能性、レトロウイルス自体が自己抗原提示において亢進的役割をする可能性などが推定されている。

C 型肝炎ウイルス (HCV) はフラビウイルス科に属する RNA ウイルスである。近年になり HCV 罹患者において自己抗体の陽性率が高いことや、HCV core 蛋白が宿主の補体受容体に結合し T 細胞の増殖を抑制すること、HCV がリンパ球にも感染すること等が明らかになり、HCV 感染が宿主の免疫系に作用することが知られてきている。又、HCV 感染に伴い、肝臓以外の臓器の病変が生じることも知られ、本態性混合性クリオグロブリン血症、膜性増殖性腎炎、末梢神経障害、悪性リンパ腫等が報告されている。

HCV 罹患と特発性筋炎の関連に関しては過去に症例報告レベルの検討がなされるのみで、

系統的な検討はなされていない。HCV が筋に感染して炎症をおこしうるのか、HCV が筋炎の病態に関与するのか、さらに HCV 罹患下で筋炎を安全にかつ有効に治療できるかに関するデータはない。

そこで私は HCV 感染と特発性筋炎の関連における上記問題点を明らかにする目的で本研究をおこなった。なお、皮膚所見がないため PM と診断される症例の筋病理で典型的 DM 所見を認めることもあり、PM と DM の臨床上的区別が困難なことが多い。そこで、特発性筋炎を PM/DM および IBM に分類した上で、1.HCV の合併頻度、2.HCV 合併による臨床的・病理的特徴、3.HCV 合併 PM/DM の治療・予後における問題点、4.HCV の筋炎発症に至る病態メカニズムの 4 点を検討した。

1.HCV の合併頻度

PM/DM に関しては、1990-2004 年の 15 年間に当科で経験し Bohan の診断基準を満たし抗 HCV 抗体の測定されていた 150 症例を対象とし、各症例あたり 1 名選んだ疾患対照と比較した。HCV 陽性例は 14 例(9.3%)で、疾患対照では 7 例(4.7%)であり有意差($p=0.11$)はなかった。IBM に関しては、1992-2003 年の 12 年間に当科と協力施設に入院し、Griggs らの基準で確実例となった全 46 例を対象とし、各症例あたり 2 名選んだ疾患対照と比較した。IBM は 8/46 例(17.4%)、疾患対照は 5/92 例(5.4%)であり IBM における HCV の合併は有意に高頻度であった($p=0.04$)。

2.HCV 合併による臨床的・病理的特徴

PM/DM に関しては、14 例の HCV 陽性 PM/DM, 136 例の HCV 陰性 PM/DM で臨床因子、病理所見を比較した。年齢は HCV 陽性群で有意に高く、受診前期間は HCV 陽性群で有意に長かった(27.7 ± 67.8 ヶ月 vs 4.7 ± 11.7 ヶ月) ($p=0.002$)。また、HCV(+)PM/DM のうち受診前期間が 12 ヶ月以上の例が 14 例中 9 例(64%)で、一方全 150 症例中で受診前期間 12 ヶ月以上の筋炎は 21 例であり、このうちの HCV 陽性例の比率は 43%であった。また、HCV(+)PM/DM では筋力低下の分布が遠位の例を高頻度で認めた ($P<0.001$)。病理所見では、慢性を示唆する肥大線維像、筋線維内の自己貪食空胞である rimmed vacuole (RV) をもつ筋線維像、非壊死筋線維へのリンパ球浸潤像の項目で HCV 陽性群が有意に高頻度であった。14 例の HCV 合併の筋炎の中では、炎症細胞浸潤の程度、壊死再生線維の頻度は様々であった。また、DM に特徴的とされる所見 (perifascicular atrophy 4 例、筋内鞘の血管内皮 tubuloreticular structures 3 例)、PM に特徴的とされる所見 (正常筋線維へのリンパ球浸潤像 4 例) の双方を認めた。慢性の変化を 5 例で認めた。

IBM に関しては、8 例の HCV(+)IBM, 38 例の HCV(-)IBM で比較をしたが、臨床因子、病理所見の出現頻度には明らかな差がなかった。

3.HCV 合併 PM/DM の治療・予後における問題点

14 例の HCV(+)PM/DM 例の治療経過と問題点について、臨床チャートを用いて検討した。14 例中 11 例に経口プレドニゾロン (PSL) が投与された。その内 1 例は PSL 投与前にメチルプレドニゾロンパルスを行っていた。8 例は PSL 治療に良好に反応し、無効の 3 例には、追加治療として IVIg 施行されて良好に反応した。3 例ではステロイド治療はされておらず、そのうち 1 例は C 型慢性肝炎に対する IFN とリバビリン投与を先行した結果、肝機能改善に伴い筋症状も改善を見せた。他の 2 例のうち 1 例は、無治療で CK 値、筋力ともに正常化し、全身状態不良で治療不能であった 1 例は、緩徐に筋症状は悪化した。治療後の経過は 2 年から 10 年追えており、免疫抑制剤でコントロール困難な明らかな再燃は認めなかった。modified Rankin Scale で比較すると加療例は全例改善したが完全な回復に至らない症例を認めた。4 例は死亡しており、死因は 2 例は肺炎、1 例は肝細胞癌、1 例は間質性肺炎であった。加療中に肝機能が増悪した症例はなく、HCV-RNA 量も治療前後で測定されていた 4 例で明らかな増加は認めなかった。

4.HCV の筋炎発症に至る病態メカニズム

生検筋組織に対して、RT-PCR-サザンブロット法および免疫組織化学染色法にて検討をした。

PM/DM では、RT-PCR 法で、プラス鎖を 6 例、マイナス鎖を 3 例で検出した。プラス鎖は受診

前期間が12ヶ月以下の3例、12ヶ月以上の3例で検出されたが、マイナス鎖は12ヶ月以上の症例のみ検出された。免疫組織化学では、検討した4抗体のうち、2種(抗E2抗体、抗core抗体)でのみ染色性を認め、6例で筋組織内の一部の浸潤炎症細胞の胞体が染色されたが、筋線維に染色性はなかった。

IBMでは、RT-PCR法で検討しえた7例中、プラス鎖を4例、マイナス鎖を4例で検出した。これら、HCVプラス鎖、マイナス鎖の存在の有無での臨床像の差は認めなかった。免疫組織化学では、PM/DMと同じ抗体で、検討しえた5例中3例で筋組織内の一部の浸潤炎症細胞の胞体が染色されたが、筋線維には染色性はなかった。

以上の結果に基づき、HCVとPM/DM及びIBMの関連性に関して以下のように考察をした。

本検討の結果、HCV陽性PM/DMの中に緩徐進行の経過をとる例が多数例存在すること、緩徐発症筋炎の中にはHCV陽性例が高率に含まれることが明らかになった。また、IBMではHCV陽性率が有意に高値であることも明らかにした。以上の点からは、HCVと筋炎の合併が無関係な偶然の合併ではなく、HCV感染の存在が筋炎の緩徐進行化の因子となることが示唆された。また、HCV(+)PM/DMの慢性例には、DM機序、PM機序の両方の筋炎が含まれ、HCVの存在は様々な機序における筋炎の緩徐進行化に関係することが示唆された。本検討でHCVが特発性の筋炎の病態に影響をおよぼすことをはじめて指摘した。

一方、治療を受けたHCV陽性PM/DM全例で改善状態の持続が確認され、明らかな肝機能の悪化や、ウイルス量の増加は認めなかった。通常のPM/DMと同様の加療をし、ステロイド不応の場合はIVIgの投与価値があると考えられた。

HCVの筋炎の病態への関与のメカニズムについての検討で、RT-PCR法で、骨格筋から、本検討で初めてマイナス鎖を検出し、それは緩徐進行PM/DM例とIBM例においてのみであった。このことは、緩徐進行筋炎例においてのみHCVの増殖が確認されたことを意味し、さらにHCVが筋炎の緩徐進行化と関連することを支持する結果と考えた。HCVの局在に関する免疫組織学的な検討では、HCVは筋線維ではなく、浸潤炎症細胞にのみ確認され、本検討からは筋線維への直接感染は示唆されなかった。

HCVの特発性筋炎への関与の機序に関しては、HCVが筋組織と共通抗原を持っている可能性、HCVが局所浸潤の炎症細胞に持続感染することで炎症細胞の機能が変化し緩徐進行化する可能性を考えた。一方、HCV駆除療法のみで軽快した例が存在し、同様の報告は過去にもあることから、機序は均一ではない可能性も残された。