

## 症例報告

## ステロイド治療が有効であった脱髄性 human T-lymphotropic virus type 1 関連ニューロパチーの 1 例

山本 真義<sup>1)2)\*</sup> 柴田 洋子<sup>1)3)</sup> 岡 伸幸<sup>4)</sup>  
井上 学<sup>1)5)</sup> 立花 直子<sup>1)</sup> 濱野 利明<sup>1)</sup>

要旨：症例は 58 歳男性。進行性の両下肢筋力低下・四肢感覚障害で入院した。電気生理学的検査から chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) を疑い、経静脈的免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin therapy; IVIg) を施行したが、症状は進行した。その後血清・髄液中の human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) 抗体陽性が判明し、HTLV-1 関連ニューロパチーと診断した。ステロイド投与で筋力は著明に改善した。HTLV-1 感染者が CIDP 類似の脱髄性ニューロパチーを発症した場合、IVIg よりもステロイド治療を第一選択とすべきと考えられる。

(臨床神経 2018;58:166-170)

Key words：HTLV-1 関連ニューロパチー，CIDP，soluble interleukin 2-receptor，ステロイド，経静脈的免疫グロブリン療法

### 前文

Human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) 感染は HTLV-1 associated myelopathy (HAM)、認知機能障害などの様々な神経系合併症を引き起こす<sup>1)</sup>。HAM に末梢神経障害を合併する症例があるが、myelopathy を伴わず、末梢神経障害のみを合併する症例もまれではあるが報告されている<sup>1)2)</sup>。今回、我々は chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) を疑い、経静脈的免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin therapy; IVIg) を施行したものの効果に乏しく、その後ステロイド投与により良好な転帰を得られた HTLV-1 関連ニューロパチーの 1 例を経験した。本例の経過は、HTLV-1 感染者における脱髄性ニューロパチーの治療方針を考える上で重要と考えられたため報告する。

### 症 例

症例：58 歳，男性，右利き

主訴：歩行困難

既往歴：20 年前より糖尿病（アログリプチン安息香酸塩

25 mg/day，メトホルミン塩酸塩 1,500 mg/day，グリベンクラミド 8.75 mg/day 内服中），高血圧，睡眠時無呼吸症候群。

家族歴：血族婚なし，類症なし，両親は広島県出身。

現病歴：2014 年 12 月頃から両足底の異常感覚を自覚するようになった。2015 年 2 月頃から左下肢の筋力が低下し、2015 年 3 月に左手の異常感覚，右手の異常感覚，右下肢の筋力低下が順に出現した。その後，急激に両下肢の筋力低下が進行し、2015 年 4 月初旬には起立困難となったため，当院の救急外来を受診し，精査のため入院した。入院数日前から排尿困難・排便困難も認めた。

入院時現症：身長 172 cm，体重 99 kg，一般身体所見に異常を認めなかった。神経学的所見では，脳神経領域に異常なく，筋トーンスは正常であった。徒手筋力テストでは，上肢は小指外転筋 4/5 以外は正常で，下肢は腸腰筋 4/3，大腿四頭筋 4/4，ハムストリングス 4/3，前脛骨筋 2/2，腓腹筋 4/4，長母趾伸筋 3/3，長母趾屈筋 3/3 と遠位筋優位の筋力低下がみられた。深部腱反射は四肢で消失，バビンスキー反射は陰性であった。四肢遠位部にピリピリとした異常感覚を認め，振動覚は両下肢で低下していた。排尿困難，便秘を認めた。

検査所見：血液検査では，HbA1c は 6.8% で，soluble interleukin

\*Corresponding author: 関西電力病院神経内科 [〒 553-0003 大阪府大阪市福島区 2 丁目 1-7]

<sup>1)</sup> 関西電力病院神経内科

<sup>2)</sup> 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院神経内科

<sup>3)</sup> 日本赤十字社大阪赤十字病院神経内科

<sup>4)</sup> 国立病院機構南京都病院神経内科

<sup>5)</sup> 大阪市立総合医療センター神経内科

(Received August 28, 2017; Accepted January 6, 2018; Published online in J-STAGE on February 28, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001094

Table 1 The results of nerve conduction study on admission and after intravenous immunoglobulin therapy.

	CMAP DL (ms)	CMAP Amp (mV)	MCV (m/s)	F latency (ms) [F occur. rate]	SNAP DL (ms)	SNAP Amp ( $\mu$ V)	SCV (m/s)
On admission							
lt. median	4.1	12.4/8.8/8.2	42.6/45.5	32.7, [15/16]	3.3	23.5	45.2
lt. ulnar	3.1	8.2/5.4/5.3/5.3	42.9/33.7/45.5	32.1, [7/16]	3.0	12.6	41.1
lt. tibial	7.1	2.1/1.0	35.2	not evoked	na	na	na
lt. sural	na	na	na	na	3.4	12.0	41.2
After IVIg therapy							
lt. median	4.4	11.7/8.9/8.4	42.7/48.6	35.4, [15/16]	3.5	15.7	45.5
lt. ulnar	4.0	4.5/2.7/2.7/2.6	32.6/33.3/30.6	not evoked	2.7	5.2	47.0
lt. tibial	—	not evoked	—	—	na	na	na
lt. sural	na	na	na	na	3.1	5.1	44.6
rt. median	4.2	10.1/9.8/9.2	43.8/40.5	35.6, [16/16]	3.2	31.2	46.3
rt. ulnar	3.4	6.5/2.7/2.7/2.7	37.2/32.1/25.0	43.7, [9/16]	2.5	20.5	44.0
rt. tibial	8.3	0.24/not evoked	—	—	na	na	na
rt. sural	na	na	na	na	2.9	6.8	35.0

DL = distal latency, CMAP = compound muscle action potential, SNAP = sensory nerve action potential, MCV = motor nerve conduction velocity, SCV = sensory nerve conduction velocity, F latency = F wave latency, F occur. rate = F wave occurrence rate, Amp = amplitude, CMAP Amplitude and MCV are shown from distal to proximal in order. na = not available. IVIg = intravenous immunoglobulin therapy.

2-receptor (sIL2-R) が 1,350 U/ml (正常対照 122~496 U/ml) と上昇していた。ビタミン B1, ビタミン B12 が, 順に 19 ng/ml (正常対照 24~66 ng/ml), 119 ng/ml (正常対照 180~914 pg/ml) と低下していた。その他の生化学検査, 血算, 末梢血液像で異常を認めなかった。血清 M 蛋白, 抗ガングリオシド抗体は検出せず, vascular endothelial growth factor は正常範囲内であった。血清中抗 HTLV-1 抗体が particle agglutination 法で陽性であった。尿中微量アルブミン指数 199.4 mg/g Cre であり, 糖尿病性腎症 2 期に相当した。髄液検査では, 蛋白が 205.6 mg/dl (正常対照 15~45 mg/dl) と上昇しており, 細胞数は 18 (単核球 18, 分葉核球 0)/ $\mu$ l と軽度増多を認めた。IgG index は 0.8 と上昇していた。脳および頸椎~腰椎の単純 MRI では, 異常を認めなかった。頸胸腹部 CT では, リンパ節腫脹などの異常所見を認めなかった。神経伝導検査の結果を Table 1 に示す。左上下肢で運動神経伝導速度が低下し, F 波は潜時が延長, もしくは消失していた。正中神経と尺骨神経において遠位部と近位部刺激間で 30% 以上の compound muscle action potential (CMAP) 振幅低下を認めた。左上肢で感覚神経伝導速度が低下していた。針筋電図では, 左前脛骨筋で陽性鋭波・線維自発電位を認めたが, 運動単位電位は正常であった。

経過: 電気生理学的検査の所見から脱髄性ニューロパチーが示唆された。経過を Fig. 1 に示す。CIDP の可能性を考え, IVIg (400 mg/kg/day 5 日間) を施行したが, その後も四肢の筋力低下が進行した。神経伝導検査を再検したところ (Table 1), 右尺骨神経で伝導ブロック, 運動神経伝導速度の低下, F 波

潜時延長および出現率の低下を認めた。左尺骨神経では入院時と比べて運動神経伝導速度がさらに低下し, F 波が消失していた。両側正中神経でも軽度の運動神経伝導速度の低下と F 波の潜時延長を認めた。これらは EFNS/PNS の CIDP の電気診断基準<sup>3)</sup>の definite にあたる所見であった。また, sensory nerve action potential (SNAP) 振幅は入院時より低下し, 左脛骨神経 CMAP は消失していた。IVIg 施行後も症状が進行したため, CIDP 以外の疾患の可能性も考慮し, 左腓腹神経の生検を施行した。有髄線維密度は軽度の低下があり, myelin ovoids を認めた。脱髄は指摘できなかった。神経上膜の毛細血管周囲に単核細胞浸潤を軽度認めた (Fig. 2)。ときほぐし標本では 10% の神経線維に軸索変性所見を認めた。その後, 髄液中抗 HTLV-1 抗体陽性が判明し, 血液中 HTLV-1 プロウイルス CAG 遺伝子・PX 遺伝子が陽性であった。HTLV-1 関連ニューロパチーと考え, 入院 36 日目より methylprednisolone 1,000 mg/day を 3 日間投与, 以降 prednisolone 60 mg/day の内服を開始した。ステロイド投与開始後, 順調に両下肢筋力は回復し, 安定して杖歩行が可能な状態となり, ADL は著明に改善した。両上肢の腱反射が出現し, 振動覚および異常感覚も改善した。膀胱直腸障害については入院時より尿道カテーテルを留置する必要があったが, ステロイド投与開始後, 速やかに自尿が得られるようになった。また, 髄液細胞数, 蛋白も減少した。

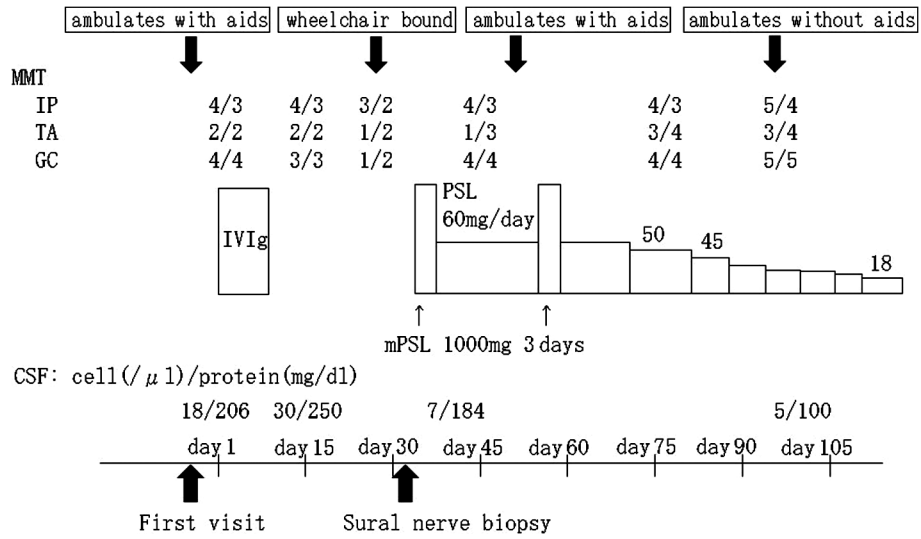


Fig. 1 Clinical course.

PSL = prednisolone, mPSL = methylprednisolone, IP = iliopsoas, TA = tibialis anterior, GC = gastrocnemius, CSF = cerebrospinal fluid, IVIg = intravenous immunoglobulin therapy.

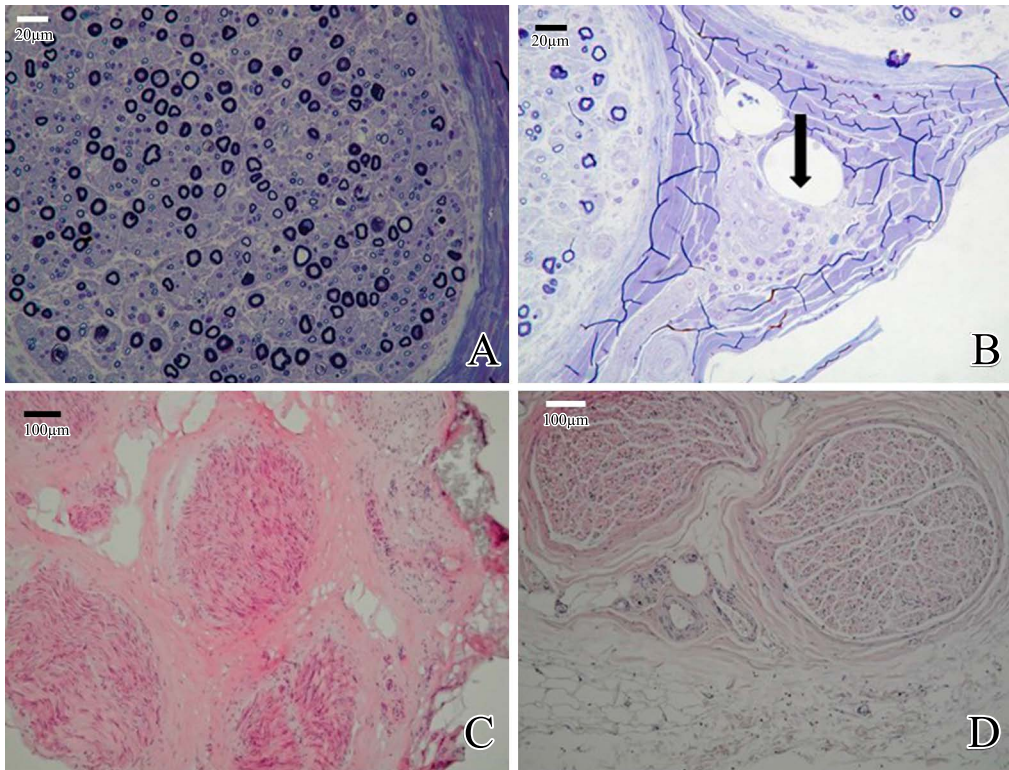


Fig. 2 Sural nerve biopsy.

Figure A and B are from a Epon-embedded specimen (toluidine blue staining, Bar = 20  $\mu$ m). Figure C is from a frozen sample (hematoxylin-eosin staining, Bar = 100  $\mu$ m). Figure D is from a paraffin-embedded specimen (hematoxylin-eosin staining, Bar = 100  $\mu$ m). The density of myelinated fibers was mildly decreased, and myelin ovoids were shown at a density of 100–200/ $\text{mm}^2$ . Demyelination was not observed (A). Perivascular invasion of mononuclear cells was seen in one location of epineurium (arrow) (B). There was no invasion of inflammatory cells neither in frozen sections nor paraffin section (C, D).



## 考 察

HTLV-1 感染に myelopathy を伴わず、末梢神経障害のみを合併した症例は、過去に HTLV-1 関連ニューロパチーとして報告されており、軸索性、脱髄性、多発単ニューロパチーなど様々な病型を取ることが知られている<sup>1)2)4)5)</sup>。

本症例では 20 年来の糖尿病の罹患歴があり、入院時のビタミン B1 およびビタミン B12 が低値であったこと、病理所見で軸索性の所見を認めたことから、糖尿病性ニューロパチーやビタミン欠乏性ニューロパチーを合併していた可能は否定できない。しかし、神経伝導検査で脱髄性の所見を認めたことや入院時の SNAP 振幅が正常であったこと、急性に筋力低下が進行しステロイド治療が著効した臨床経過は、糖尿病性ニューロパチーやビタミン欠乏性ニューロパチーだけでは説明できず、この症例にみられたニューロパチーの主体は脱髄性 HTLV-1 関連ニューロパチーであったと考えられる。腓腹神経の病理像では脱髄所見はみられず軸索性の所見が認められたが、神経近位部に脱髄性病変が存在し、その結果、遠位部の軸索障害が起きた可能性が考えられる<sup>6)7)</sup>。

本邦において、HTLV-1 感染者は 108 万人いると推定されており<sup>8)</sup>、EFNS/PNS 診断基準による CIDP の有病率が、10 万人あたり 1.6~8.9 人と報告されていることから<sup>9)</sup>、HTLV-1 感染者に偶然 CIDP を発症する症例も相当数存在すると考えられる。HTLV-1 感染者において電気生理学的に CIDP が疑われた際に、HTLV-1 感染がニューロパチーの病因か否かを判断することは治療方針の決定の上で重要である。そこで鑑別のために有用な指標がないか、過去の症例報告を検討した。

脱髄性 HTLV-1 関連ニューロパチーの髄液所見では、髄液蛋白と細胞数が共に正常の症例<sup>2)</sup>、蛋白細胞解離を認めた症例<sup>5)10)~12)</sup>、細胞数増多を認めるが蛋白は正常であった症例<sup>13)</sup>が混在していた。また、髄液中の抗 HTLV-1 抗体も陽性例<sup>5)</sup>、陰性例<sup>2)11)</sup>共に報告がある。

腓腹神経の病理所見では、炎症細胞浸潤や脱髄所見を認めたことが報告されているが<sup>1)2)</sup>、HTLV-1 感染のニューロパチーへの関与を示す特異的な病理所見の報告はない。このように過去の文献をみる限りでは髄液所見や末梢神経病理では鑑別は困難である。

本例では血清中 sIL2-R が高値であったが(ステロイド加療後も 913 U/ml と高値)、成人 T 細胞性白血病を疑う臨床所見、検査所見を認めなかった。HTLV-1 感染者の血清中において無症候群よりも HAM 群で有意に sIL2-R が高いとの報告があり<sup>14)</sup>、sIL2-R の高値は HTLV-1 感染のニューロパチーへの関与を示唆する所見であるかも知れない。検索した限りでは過去に HTLV-1 関連ニューロパチーで sIL2-R を測定した報告はなく、多数例での検討が必要である。

過去に HTLV-1 関連ニューロパチーにおいて、IVIg を施行した報告はないが、本例では IVIg の効果に乏しく、HTLV-1 感染における第一選択薬であるステロイド投与<sup>8)</sup>によって、臨床症状が著明に改善した。本例の経過からは、脱髄性 HTLV-1 関連ニューロパチーに対しては、IVIg よりもステロ

イドを第一選択薬とする方がより良い治療効果につながる可能性が示唆された。HAM において Th1 様感染 T 細胞を中心とした細胞性免疫が病態形成に重要であることが報告されており<sup>15)</sup>、抗体介在性に効果を発揮する IVIg よりも細胞性免疫の抑制効果のあるステロイド治療の方が効果が期待できるとされている<sup>16)</sup>。脱髄性 HTLV-1 関連ニューロパチーにおいても HAM の場合と同様に、液性免疫だけでなく細胞性免疫にも作用するステロイドの方が有効であるのかもしれない。

HTLV-1 感染は、神経合併症として CIDP の診断基準<sup>3)</sup>を満たす末梢神経障害を来すことがある。本例のように、もし HTLV-1 感染が判明していなければ、CIDP と診断され第一選択として IVIg が行われる可能性がある。脱髄性のニューロパチーの患者では抗 HTLV-1 抗体を測定し、陽性の場合にはステロイドを第一選択とすることが重要と考え報告した。

謝辞：抗ガングリオン抗体を測定していただいた近畿大学 神経内科 楠 進先生に深謝致します。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) Leite AC, Silva MT, Alamy AH, et al. Peripheral neuropathy in HTLV-1 infected individuals without tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy. *J Neurol* 2004;251:877-881.
- 2) Sawa H, Nagashima T, Nagashima K, et al. Clinicopathological and virological analyses of familial human T-lymphotropic virus type I-associated polyneuropathy. *J Neurovirol* 2005;11:199-207.
- 3) 日本神経学会「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー・多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン」作成委員会編. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー・多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2013. 東京:南江堂;2013. p. 32-40.
- 4) Douen AG, Pringle CE, Guberman A, et al. Human T-cell lymphotropic virus type 1 myositis, peripheral neuropathy, and cerebral white matter lesions in the absence of spastic paraparesis. *Arch Neurol* 1997;54:896-900.
- 5) Nemati Karimooy H, Derakhshan M, Rezaee SA, et al. Prednisolone as a new approach for treatment of HTLV-1 associated polyneuropathy. *Pak J Med Sci* 2009;25:142-145.
- 6) Dyck PJ, Lais AC, Ohta M, et al. Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clin Proc* 1975;50:621-627.
- 7) 山本辰紀, 大西晃生. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy における腓腹神経の組織学的所見. *神経内科* 1989;31:8-14.
- 8) 久保田龍二. HTLV-1. 日本臨牀社編. 神経症候群 (第 2 版) (I). 大阪:日本臨牀社;2013. p. 641-645.
- 9) 飯島正博, 祖父江元. 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー. 日本臨牀社編. 神経症候群 (第 2 版) (II). 大阪:日本臨牀社;2014. p. 842-847.
- 10) Ali A, Char G, Hanchard B. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in a patient infected with human T lymphotropic virus type I. *BMJ Case Rep* 2009;2009:bcr03.2009.1680.
- 11) Arakawa K, Umezaki H, Noda S, et al. Chronic polyradiculo-

- neuropathy associated with human T-cell lymphotropic virus type I infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:358-359.
- 12) Nascimento OJM, de Freitas MR, Araujo AQ, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (CIDP) in HTLV-1-infected patients (abstr). *Neurology* 1998;50:173.
- 13) Matsui H, Udaka F, Kubori T, et al. HTLV-1-associated peripheral neuropathy with smoldering-type adult T-cell leukemia. *Neurologist* 2006;12:109-113.
- 14) Sato T, Coler-Reilly A, Utsunomiya A, et al. CSF CXCL10, CXCL9, and neopterin as candidate prognostic biomarkers for HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e2479.
- 15) Araya N, Sato T, Coler-Reilly A, et al. Developing novel treatments for HTLV-1-associated myelopathy by investigating molecular pathomechanisms. *Jpn J Clin Immunol* 2016;39:207-212.
- 16) Oh U, Jacobson S. Treatment of HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: Towards rational targeted therapy. *Neurol Clin* 2008;26:781.

### Abstract

## Improvement of human T-lymphotropic virus type 1 associated demyelinating neuropathy with corticosteroid therapy

Masayoshi Yamamoto, M.D.<sup>1)2)</sup>, Yoko Shibata, M.D.<sup>1)3)</sup>, Nobuyuki Oka, M.D., Ph.D.<sup>4)</sup>,  
Manabu Inoue, M.D., Ph.D.<sup>1)5)</sup>, Naoko Tachibana, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Toshiaki Hamano, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Kansai Electric Power Hospital

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Kitano Hospital, Tazuke Kofukai Medical Research Institute

<sup>3)</sup>Department of Neurology, Osaka Red Cross Hospital

<sup>4)</sup>Department of Neurology, National Hospital Organization Minami-Kyoto Hospital

<sup>5)</sup>Department of Neurology, Osaka City General Hospital

The patient was a 58-year-old man, who was hospitalized with progressive bilateral leg weakness, and sensory impairment in all four extremities. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP) was suspected based on an electrophysiological examination, and intravenous immunoglobulin therapy (IVIg) was initiated. However, his symptoms progressed. The serum and cerebrospinal fluid were positive for human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1) antibodies; hence the patient was diagnosed as having HTLV-1 associated neuropathy. After administration of corticosteroid, muscle strength markedly improved. Thus, our findings suggest that rather than IVIg, corticosteroid therapy is recommended for the treatment of CIDP like neuropathy in HTLV-1 infected patients.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2018;58:166-170)

**Key words:** HTLV-1 associated neuropathy, CIDP, soluble interleukin 2-receptor, steroid, intravenous immunoglobulin