

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%みまん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	
Total			
	18	18	

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

DM			P value
	NT5C1A	HTLV-1	
Pos	3	5	0.348
Neg	18	16	
Total			
	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	
	(-)	18		6	
	% pos	18.1%		72.7%	
HTLV-1	(+)	7		6	
	(-)	15		16	
	% pos	31.8%		27.3%	
		-	+	-	+
		15	7	16	6
CCO deficiency	(+)	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 CCO 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 CCO 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

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 陽性関節リウマチ患者の検討に基づく「診療の手引」作成

研究分担者 岡山昭彦（宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野・教授）

研究協力者 梅北邦彦（宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野）
宮内俊一（宮崎大学医学部内科学講座免疫感染病態学分野）
日高利彦（市民の森病院リウマチ膠原病センター）

研究要旨： HTLV-1陽性関節リウマチ患者の診療についての一般医療機関への情報提供や診療指針作成のニーズが大きいことは全国のリウマチ専門医療機関へのアンケートからも明らかである。これまでの研究から、HTLV-1陽性関節リウマチ患者の特徴として、TNF阻害剤の投与によるウイルスマーカーの変化はなく、治療がATL発症リスクを上昇させる結果は認められなかった。しかしながら文献的にはバイオ製剤治療中にATL発症した症例報告がある。またHTLV-1陽性関節リウマチ患者の病勢および治療反応性に関してリウマチの炎症が強く、TNF阻害薬投与後の治療抵抗性も観察された。しかし結論を出すにはさらに大規模な比較を行う必要があると考えられた。このような成績およびAMED研究班で得られた研究結果も参考にHTLV-1陽性関節リウマチ患者の実臨床に携わっている医師に現在の情報を提供することを目的として、「HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引」を本邦ならびに世界的にも初めて作成した。この作成は日本リウマチ学会、日本HTLV-1学会の協力も得て行われ、現在の一般医療機関において有用かつ充分実施可能なものとなったと考えている。しかしいまだ十分なエビデンスが得られていない項目もあり、今後さらに研究をつづけ継続的に改訂を行い、より有用なものを目指している。

A. 研究目的

HTLV-1感染を合併している慢性炎症性疾患患者においてATLやHAMの発症頻度が増大しているのか否か、また生物学低製剤をはじめとする免疫抑制・調整剤はそのリスクに影響するのか、効果はHTLV-1陰性者と変わらないのか、などは診療における重要な疑問である。この点を含めたHTLV-1陽性慢性炎症患者の診療についての一般医療機関への情報提供や診療指針作成のニーズが大きいことは全国のリウマチ専門医療機関へのアンケートからも明らかである。このため本研究においてはHTLV-1関節リウマチ患者における臨床的特徴、ウイルスマーカー等の検討を行い、また日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患実用化研究事業）(AMED) 委託事業研究班等との共同研究結果や文献的報告を参考にして、「HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引」を作成することを目的とした。

B. 研究方法

1) 臨床的解析：宮崎大学医学部附属病院とその

関連病院を受診し同意を取得した関節リウマチ患者を対象とした。HTLV-1陽性関節リウマチ患者と陰性患者における背景因子、病勢マーカー、治療反応性について検討した。

2) ウイルス学的検討

(1) 抗体測定： Chemiluminescent enzyme immunoassay (CLEIA法・富士レビオ) を用いてHTLV-1抗体のスクリーニングを行い、陽性となった患者についてはウエスタンブロット法で確認を行った。抗体価はparticle agglutination assay (PA法・富士レビオ) を用いて、血清の階段希釈を行い、最終陽性倍率を抗体価とした。

(2) HTLV-1感染細胞数（プロウイルス量）の測定：患者末梢血のHTLV-1プロウイルス量をリアルタイムPCRを用い測定した。

(3) 可溶性IL-2レセプターの測定：血清中の可溶性IL-2レセプターの測定はELISA法を用いて検査会社（SRL）により測定した。

（倫理面への配慮）

研究対象者より同意を取得し、研究内容は研究施

設の倫理委員会で審査を受け、承認のうえ行われた。

C. 研究結果

1) HTLV-1陽性関節リウマチ患者の臨床的、ウイルス学的検討

HTLV-1陽性関節リウマチ患者ではHTLV-1陰性患者に比較して、有意に年齢が高く、炎症マーカーであるCRPや赤沈が上昇しており、DAS28-ESR、DAS28-CRPのような病勢を表すマーカーも高かった。またTNF阻害薬の一つであるエタネルセプトの投与を受けている患者の解析でも、炎症マーカーであるCRPや赤沈、DAS28-ESR、DAS28-CRPのような病勢を表すマーカーがHTLV-1陽性患者で有意差をもって高値であり、中止・変更率をアウトカムとしてみた場合に、治療抵抗性であることが示された。

さらにTNF阻害剤の投与を受けたHTLV-1陽性関節リウマチ患者のうち、経時的観察が可能であった患者について血清抗体価、プロウイルス量、可溶性IL-2レセプターの変化について検討した結果では、抗体価、プロウイルス量、可溶性IL-2レセプターに有意の変化はなく、少なくとも治療がATL発症リスクを上昇させる結果は認められなかった。

2) 「HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引」の作成

AMED 委託事業「HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築」研究班(代表：岡山昭彦)との共同研究として、「HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引」案を作成した。方法としては、AMED 研究で行われた臨床的、実験的解析結果の分析、またこれまでのHTLV-1 陽性者からのATLやHAM等の発症例の文献的検討を行い、バージョン1を作成した。その後、班員における検討会をへて、バージョン2を作成し、日本リウマチ学会評議員、日本HTLV-1学会診療委員会に内容の検討を依頼した。その結果得られたコメント等を盛り込んでバージョン3(報告書添付資料)を作成した。作成したものについては冊子体あるいは学会ホームページにおいて年度内の公表を予定している。また実際の診療現場である日本リウマチ学会教育認定施設へアンケート票と共に郵送し回答を得る予定である。

D. 考察

HTLV-1陽性慢性炎症性疾患患者のなかでも患者数が多く、専門医療機関へのアンケートから情報提供の要望の大きい関節リウマチについて臨床的、

ウイルス学的検討を行い、文献的検討を加え、AMED研究班とも共同で「HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引」を作成した。

HTLV-1陽性関節リウマチ患者の特徴として、これまでの検討から、まずATLの発症危険性に関して、少なくともTNF阻害剤の投与を受けている患者を検討した結果では、抗体価、プロウイルス量、可溶性IL-2レセプターに有意の変化はなく、治療がATL発症リスクを上昇させる結果は認められなかった。しかしながら文献的にはバイオ製剤治療中にATL発症した症例報告があり、さらに長期的な検討が必要である。

HTLV-1陽性関節リウマチ患者の病勢および治療反応性に関しては治療前あるいは治療後についてもCRPや赤沈が上昇しており、DAS28-ESR、DAS28-CRPのような病勢を表すマーカーも高かった。TNF阻害薬投与後の治療抵抗性も観察された。しかしながら少数例の観察であり、さらに大規模な比較を行う必要があると考えられた。

このような成績およびAMED研究班で得られた研究結果も参考にHTLV-1陽性関節リウマチ患者の実臨床に携わっている医師に現在の情報を提供することを目的として、「HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引」を作成した。診療の手引としたのは、診療ガイドラインとするにはエビデンスレベルがまだまだ不十分と考えたためである。しかし本手引に関しては、まず研究班班員より意見を集約し、その後作成した案を日本リウマチ学会、日本HTLV-1学会において検討いただき、内容の充実を図った。このことにより、現在の一般医療機関において有用かつ充分実施可能なものとすることを担保できたと考える。

E. 結論

HTLV-1陽性関節リウマチについて、臨床的、ウイルス学的検討を行い、文献的検討を加え、AMED研究班とも共同で「HTLV-1陽性関節リウマチ患者診療の手引」を作成した。これは本邦で初めて作成されたHTLV-1陽性難治性疾患患者の診療のための手引きであり、世界でも類がない。しかしいまだ十分なエビデンスが得られていない項目もあり、今後さらに研究をつづけ継続的に改訂を行い、最終的にガイドライン化することが望まれる。

G. 研究発表

【論文】

Ishida Y, Yukizaki C, Okayama A, Kataoka H. Glutathione As Preventive and Therapeutic Target of Adult T-Cell Leukemia /Lymphoma and Its Regulation by Carnosol, a Functional Food Ingredient. Nova Science Publishers, Inc. 2015;

127-144.

Kuramitsu M, Okuma K, Yamochi T, Sato T, Sasaki D, Hasegawa H, Umeki K, Kubota R, Sobata R, Matsumoto C, Kaneko N, Naruse I, Yamagishi M, Nakashima M, Momose H, Araki K, Mizukami T, Mizusawa S, Okada Y, Ochiai M, Utsunomiya A, Koh KR, Ogata M, Nosaka K, Uchimaru K, Iwanaga M, Sagara Y, Yamano Y, Satake M, Okayama A, Mochizuki M, Izumo S, Saito S, Itabashi K, Kamihira S, Yamaguchi K, Watanabe T, Hamaguchi I. Standardization of Quantitative PCR for Human T-cell Leukemia Virus Type 1 in Japan: A Collaborative Study. *J Clin Microbiol*. 2015. [Epub ahead of print]

【学会発表】

梅北邦彦, 日高利彦, 岡山昭彦. ヒト T リンパ向性ウイルス 1 型(HTLV-1)感染は関節リウマチの病態を修飾し生物学的製剤の治療抵抗性に関与する. 第 112 回日本内科学会総会・講演会. アレルギー・膠原病① 167. 2015. (4月10日-12日(10日発表), 京都府京都市, みやこめっせ)

宮内俊一, 梅北邦彦, 岡山昭彦. リウマチ性疾患の診療における HTLV-1 感染の意義に関する診療実態調査. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会. ポスターセッション PS2-21 リウマチ性疾患の合併症 2 P2-234. 2015. (4月23日-25日(24日発表), 愛知県名古屋市, 名古屋国際会館)

倉光球. 大隈和, 矢持忠徳, 山野嘉久, 長谷川寛雄, 上平憲, 岡山昭彦, 久保田龍二, 出雲周二, 成瀬功, 相良康子, 佐竹正博, 渡邊俊樹, 山口一成, 浜口功. HTLV-1 核酸検査の標準化および検出感度の検討: 多施設共同研究. 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会. Session 2 バイオマーカー O-10. 2015. (8月21日-23日(22日発表), 東京都港区, 東京大学医科学研究所 1 号館講堂)

嶋居功樹, 岡山昭彦, 大野京子. ATL 関連眼疾患に関する診療の現状: 全国アンケート調査結果. 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会. Session 6 HAM 関連疾患 O-30. 2015. (8月21日-23日(23日発表), 東京都港区, 東京大学医科学研究所 1 号館講堂)

梅北邦彦, 宮内俊一, 野村創, 梅木一美, 久保和義, 松田基弘, 河野彩子, 岩尾浩昭, 小村真央, 楠元規生, 高城一郎, 長友安弘, 日高利彦, 岡山昭彦. HTLV-1 感染による関節リウマチ病態の修飾機構の検討. 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会. Session 6 HAM 関連疾患 O-31. 2015. (8月21日-23日(23日発表), 東京都港区, 東京大学医科学研究所講堂)

福元拓郎, 池辺詠美, 緒方正男, 長谷川寛雄, 岡山昭彦, 田中勇悦, 伊波英克. 当講座で樹立した ATL 患者末梢血由来細胞株の FACS 解析および HTLV-1 プロウイルスの挿入部位の特定とプロウイルスゲノム塩基配列の解読. 第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会. ポスター発表 P-23. 2015. (8月21日-23日(23日発表), 東京都港区, 東京大学医科学研究所 1 号館講堂)

Umekita K, Miyauchi S, Kubo K, Umeki K, Nomura H, Mao Komura M, Iwao K, Takajo I, Nagatomo Y, Toshihiko Hidaka T, Okayama A. IL-6 May Have an Important Role in the Resistance to Anti-TNF Therapies of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) Positive Rheumatoid Arthritis (RA) Patients; HTLV-1 Infected Cells Activate the Inflammatory Responses of RA Synovial Fibroblasts. 2015 ACR/ARHP Annual Meeting. ACR Poster Session A 544. 2015. (November 6-11(8 presentation), Moscone Center, San Francisco)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

HTLV-1 陽性関節リウマチ患者診療の手引 (Q&A) 案

version 151202

平成 27 年度厚生労働省科学研究費補助金
(難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業))
「HAM 及び HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患の実態調査に基づく
診療指針作成と診療基盤の構築をめざした政策研究」研究班

2015 年度日本医療研究開発機構委託研究 (難治性疾患実用化研究事業)
「HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築」研究班

1

目次

はじめに

A. 概要

1. HTLV-1 とはどのようなウイルスか？
2. HTLV-1 により引き起こされる病気とは？
 - 1) ATL
 - 2) HAM
 - 3) HU あるいは HAU : HTLV-1 (関連) ぶどう膜炎
 - 4) 上記以外の関連が疑われている病気はどんなもの？
3. HTLV-1 感染はどのようなきっかけで見つかるか？
4. HTLV-1 陽性と判明している RA 患者さんが来院された場合にどうするか？
 - 1) 治療開始前に行うことは？
 - ①ATL や HAM が既に発症していないか確かめる
 - ②治療開始前の HTLV-1 感染についての説明事項
 - 2) 治療中に注意すべきことは？
5. 今後の課題

B. HTLV-1 陽性 RA についての (医師向け) Q & A

■HTLV-1 についての一般的なこと

- Q: HTLV-1 とはどんなウイルスですか？
Q: HTLV-1 はどのように感染しますか？
Q: HTLV-1 感染はどんなきっかけで判明しますか？
Q: HTLV-1 はどんな病気を起こしますか？
Q: ATL とはどんな病気ですか？
Q: HAM とはどんな病気ですか？
Q: HU とはどんな病気ですか？
Q: HTLV-1 感染の治療薬はありますか？
Q: ATL、HAM、HU 発症予防薬はありますか？
Q: HTLV-1 に感染していると一般日常生活で何か注意が必要ですか？

■HTLV-1 と RA

- Q: RA 患者さんのうち HTLV-1 陽性者の頻度はどのくらいありますか？
Q: HTLV-1 感染により RA が起こりますか？

2

- Q: RA からの ATL・HAM・HU の発症の報告がありますか？
Q: RA 患者さんの診療開始前に全員に HTLV-1 抗体検査を行ったほうが良いですか？
Q: RA 患者さんご家族に ATL・HAM・HU の患者さんがいますが、患者さんご本人に HTLV-1 の検査を勧めたほうが良いですか？
Q: HTLV-1 のウイルス量は測定できますか？

■HTLV-1 抗体が陽性と判明している RA 患者さんが来院した場合

- Q: HTLV-1 スクリーニング検査陽性の場合には確認検査が必要ですか？
Q: HTLV-1 陽性 RA には特別な症状や特徴がありますか？
Q: HTLV-1 陽性 RA 治療開始時に行う必要のある特別な検査がありますか？
Q: HTLV-1 陽性 RA 治療開始時には患者に特別な説明が必要ですか？

■HTLV-1 陽性 RA 患者さんの抗リウマチ薬 (生物学的製剤をふくむ) 治療

- Q: HTLV-1 感染は RA の治療結果に影響がありますか？
Q: HTLV-1 陽性 RA 患者さんには使ってはいけない薬剤がありますか？
Q: RA の治療による HTLV-1 感染の活性化がありますか？
Q: RA の治療で ATL・HAM・HU が起こりやすくなりますか？
Q: HTLV-1 陽性 RA 患者さんでは抗リウマチ薬の特別な副作用がありますか？
Q: RA 治療中に HTLV-1 抗体等の定期的検査が必要ですか？
Q: HTLV-1 陽性 RA の予後については患者さんにどのように説明すればよいですか？

C. まとめ

D. 資料

1. 参考文献
2. 参考となる資料、WEB サイト

3

はじめに

本邦には約 70 万人と推測される関節リウマチ(RA)の患者さんがおられます。RA の診療は近年若くして進歩し、抗リウマチ薬、免疫抑制剤、生物学的製剤が積極的に治療薬として使われ、大きな成果を上げています。また、RA 治療において患者さんが B 型肝炎ウイルス陽性の場合や潜在性結核などの感染症を有する場合には、特段の注意が必要であることが判明し、治療のガイドラインも作成されています。

一方、日本に感染者が多い HTLV-1 (ヒト T リンパ球向性ウイルス 1 型 human T-lymphotropic virus type 1 あるいはヒト T 細胞白血病ウイルス human T-cell leukemia virus type 1 ともよばれますが、同じものです) は、T リンパ球に感染するウイルスであり、ほとんどの感染者は無症状ですが、一部の方は後に速く進むように重篤な疾患を発症することがあります。1980 年代に 120 万人と推測された HTLV-1 陽性者は 20 年後にもあまり減少せず、現在本邦に約 108 万人存在すると推定されています¹⁾。このため一般の疾患で診療を受けている患者さんの中にも HTLV-1 陽性者が多数いると推測され、RA 患者さんのなかにも HTLV-1 陽性者がいることが判明しています。しかし、そのような HTLV-1 陽性 RA 患者さんの診療にどのような注意が必要かということに関しては明確なガイドライン等は現在ありません。

このような状況の下、「RA 患者さんが HTLV-1 陽性である場合の診療に特別な配慮が必要であるか否か」という疑問について、厚生労働省科学研究費補助金事業・日本医療研究開発機構委託研究として検討中です。平成 25 年度に全国の RA 専門医にご協力いただいてアンケート調査を行ったところ、たくさんの疑問やご意見が寄せられました。

本小冊子は、現時点での情報を Q&A の形でまとめ、HTLV-1 陽性 RA 患者さんを診療されておられる医師に提供することを目的として作成しました。いまだ結論が出ていない点が多く不完全なものですが、今後さらにエビデンスを積み重ね、将来的には診療ガイドラインが作成できるような努力したいと考えています。

4

A. 概要

1. HTLV-1 とはどのようなウイルスか？²⁾

HTLV-1 は C 型レトロウイルスであり、主に CD4 T リンパ球へ感染します。感染すると細胞のゲノムにウイルス遺伝子が組み込まれ、プロウイルスとして感染細胞中に長期にわたり存在・維持されます（持続感染）。主な感染経路は母乳を介した母子感染と配偶者間感染です。1986 年以前には輸血を介した感染も存在しましたが、現在は献血された血液の HTLV-1 抗体スクリーニング検査によって新たな感染の危険性はほとんどないと考えられています。

B 型肝炎ウイルスなどと異なり、HTLV-1 陽性者の末梢血液中には、感染リンパ球は存在しますが、血清（血漿）中にはほとんどウイルスを検出できません。このため HTLV-1 感染者の診断は、ウイルスそのものの検出ではなく、通常、HTLV-1 に対する抗体の検出によって行われます。すなわら検査で HTLV-1 抗体陽性であれば HTLV-1 に感染していることを意味します。一度感染すると自然にウイルスが消失することはないと考えられており、終生感染が持続します。HTLV-1 陽性者の末梢血液リンパ球からは PCR 法（保険未適用）により HTLV-1 の遺伝子を検出することができます。

HTLV-1 感染が原因となって発症する疾患の主なもの、ATL（成人 T 細胞白血病 adult T-cell leukemia）あるいは成人 T 細胞白血病・リンパ腫 adult T-cell leukemia-lymphoma と呼ばれますが同じものです）、HAM（HTLV-1 関連脊髄症 HTLV-1 associated myelopathy）、HU あるいは HAU（HTLV-1 ぶどう膜炎 HTLV-1 uveitis）あるいは HTLV-1 関連ぶどう膜炎 HTLV-1 associated uveitis と呼ばれますが同じものです）です。しかし、HTLV-1 感染者のうち実際に上記の疾患を発症するのはごく一部であり、大半の方は生涯症状無く過ごされます。

無症状の HTLV-1 感染者を無症候性 HTLV-1 キャリアと呼び、最新の調査では本邦に約 108 万人存在すると推定されています（図 1 参照）³⁾。無症候性キャリアは男性よりも女性、若年者よりも高齢者に頻度が高く、国内の分布は西高東低であり、特に九州・沖縄地方に多く存在します。ただし最近、大都市圏で感染者が増加傾向にあることが判明しています。

5

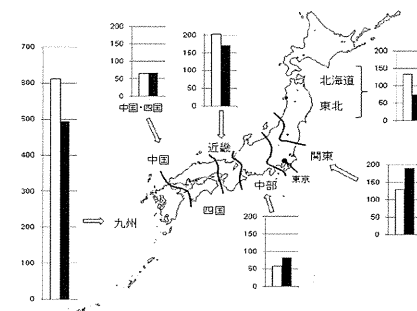


図1：献血データを基にしたHTLV-1陽性者の地域別陽性率の推定(20年間の変化)
白い棒グラフは1988年、黒い棒グラフは2006-2007年の陽性率を示す。単位(1000人)。
Satake M, et al. J Med Virol. 2012 (文獻) より著者の許可を得て変更、転載

6

2. HTLV-1 により引き起こされる病気とは？

1) ATL（成人 T 細胞白血病 adult T-cell leukemia）あるいは成人 T 細胞白血病・リンパ腫 adult T-cell leukemia-lymphoma³⁾

成熟 T 細胞由来で白血化することの多いリンパ腫であり、主に乳児期以前に母乳間で HTLV-1 に感染したキャリアから発症すると考えられています。HTLV-1 キャリアが ATL を発症する危険率は、成人では年間 1000 人に一人、生涯においては 5%程度と考えられています。男性にやや多く、日本での発症年齢の中央値は 67 歳であり、40 歳未満での発症は稀です。症状としては、リンパ節腫脹、肝脾腫、皮膚病変が多く、末梢血液に特徴的な異常リンパ球が出現し、高カルシウム血症、日和見感染症などの合併がみられます。抗がん剤による治療に抵抗性で予後不良です。

2) HAM（HTLV-1 関連脊髄症 HTLV-1 associated myelopathy）³⁾

慢性進行性の慢性脊髄障害を示す疾患です。ATL と異なり、女性に多く、母子感染のみならず、輸血、性交渉のいずれの感染後においても発症します。しかし輸血後発症は 1986 年以降、赤十字血液センターの HTLV-1 抗体スクリーニングにより、発生がなくなったと考えられています。発症年齢は 30-50 歳代が多く、年間にキャリア数万人に 1 人程度発症すると推定されています。症状は一般に緩徐進行性の両下肢痠痛不全麻痺で、下肢筋力低下と歩行障害を示します。排尿困難、頻尿、便秘などの膀胱直腸障害は病初期よりみられます。進行例では下半身の発汗障害、起立性低血圧、インポテンツなども認められます。感覚障害は軽度で、しびれ感や痛みなど自覚的なものが多いです。治療として副腎皮質ホルモン剤（ステロイド剤）やインターフェロン α が用いられ、一定の症状改善が得られています。基本的に生命予後は良好ですが、生活に大きな支障をきたします。

3) HU あるいは HAU（HTLV-1 ぶどう膜炎 HTLV-1 uveitis）あるいは HTLV-1 関連ぶどう膜炎 HTLV-1 associated uveitis³⁾

HTLV-1 感染が原因で生じる眼内の炎症（ぶどう膜炎）です。女性に多く、主に成人に発症しますが小児に発症することもあります。飛蚊症（目の前に虫やゴミが飛んでいるように見える）、霧視（かすんで見える）、眼の充血、視力の低下などを両眼、あるいは片眼に急に生じて発症します。本症で失明する症例は極めて稀です。治療としてステロイド剤の点眼あるいは内服が有効ですが、約半数の患者さんに再発がみられます。

7

4) 上記以外の関連が疑われている病気にはどんなものがあるか？

シェーグレン症候群のような膠原病、慢性呼吸器疾患、慢性皮膚疾患等との関連が報告されています。HTLV-1 が関節炎の原因となるという報告もあります。しかし、これらの疾患における HTLV-1 感染の全国的な頻度や疾患とのかかわりについては結論がまだ得られていません。

8

3. HTLV-1 感染はどのようなきっかけで見つかるか？

RA の症状で来院された患者さんに対して、RA の治療で HTLV-1 抗体を全例測定するということが一般的ではありません。しかし RA 患者さんのほうから、HTLV-1 陽性であることを主治医にお話しになる場合があると考えられます。RA 患者さんが HTLV-1 陽性を知るきっかけとなるのは、RA 発症前・後に以下の様な理由で HTLV-1 抗体検査を受けた場合と考えられます。

- ①ATL、HAM、ぶどう膜炎などの疾患を疑われ、検査を受けた。
- ②ご家族に上記の様な疾患があり検査を希望した（現在、多くの都道府県では保健所などで無料の HTLV-1 抗体検査を受けることが可能です）。
- ③妊婦検診（現在、母子感染予防のため、妊婦さんには公費補助のもと HTLV-1 抗体スクリーニング検査が産婦人科において勧められています）。
- ④献血（献血者には HTLV-1 抗体スクリーニング検査が行われ、結果が通知されます）。

ただし通常の酵素抗体法等の HTLV-1 抗体スクリーニング検査が陽性であっても、ただちに HTLV-1 に感染していることを意味しません。HTLV-1 抗体スクリーニング検査では偽陽性が少なからず存在します⁹⁾。このためウエスタンブロット法等の 2 次検査で確認することが勧められます。特に九州・沖縄以外の地域では、スクリーニング検査が陽性であっても、偽陽性のほうが多いほどです。確認検査としてウエスタンブロット法は HTLV-1 陽性者では保険適応であり、外注検査として行うことが可能です。

9

4. HTLV-1 陽性と判明している RA 患者さんが来院された場合にどうするか？

1) 治療開始前に行うことは？

RA の診断が確定し、これから治療を開始しようとする患者さんが、何らかの理由で HTLV-1 陽性であることが判明している場合、以下の様な注意を行うことが勧められます。

①ATL、HAM、HU を疑う所見がないか？

HTLV-1 陽性が判明した理由が ATL、HAM、HU 等の疾患を疑われ（上記 3-①）診断が確定していれば、検査された医療機関で既に診療が開始されていると思われます。しかし、それ以外の理由（上記 3-②、③、④）で HTLV-1 陽性と判明していた場合、RA の治療開始前に ATL、HAM、HU を疑う臨床所見がある場合は、それぞれ血液内科、神経内科、眼科に相談を行います。

ATL を疑う所見としては、持続する発疹やリンパ節腫脹などの病歴・身体診察、末梢血液検査の白血球分類でリンパ球の増多や異常リンパ球の出現などがあります。

HAM については、歩行障害（歩行時の足のもつれ、足の脱力感）や排尿障害（尿の回数が多くなったり、逆に尿の出が悪くなったりなど）、排便障害（便をうまく出せないなど）、神経学的診察で腱反射の亢進、下肢痙攣不全麻痺などがあります。

HU では通常、飛蚊症（眼の前に虫やゴミが飛んでいるように見える）や霧視（かすんで見える）、あるいは視力の低下などがみられます。

②RA の治療開始前の HTLV-1 感染についての説明事項

ATL、HAM、HU が発症していない HTLV-1 陽性者に対して、治療開始前に HTLV-1 感染について説明することが望ましいと考えられます。もっとも重要な点は、RA に対する薬物治療を行うにしろ、行わないにしろ、HTLV-1 陽性者は一定の確率で ATL、HAM、HU を発症するおそれがあるということです。特に ATL の発症率は年間 1000 人に 1 人と低率ですが⁹⁾、年齢が上昇するにつれて累積リスクは上昇するため、診療が長期に及ぶ RA では、治療の有無にかかわらず ATL の発症の危険性があることを患者さんに理解していただくことが重要です。

また、ATL、HAM、HU の症状を説明し、そのような症状が診療開始後に出現した場合は、すみやかに主治医に報告するか、専門医に相談するようにお勧めします。HTLV-1 と疾患

10

については、わかりやすい言葉で説明した一般向けパンフレット（D 資料参照：「よくわかる詳しくわかる HTLV-1」）、医師向けパンフレット（D 資料参照：「HTLV-1 キャリア指導の手引」）もありますので活用ください。

RA に対する薬物治療が ATL、HAM、HU の発症リスクを上昇させるかどうかは現在のところわかっていません。また HTLV-1 陽性 RA では、RA に対する薬物治療効果が HTLV-1 陰性 RA と異なるかどうか、いまだ結論が出ていません。さらに検討を進める必要のある課題です。

2) RA 治療中に注意すべきことは？

①RA 治療の一般的な注意

HTLV-1 陽性であっても、現在のところ使用できない抗リウマチ薬等はなく、通常の RA 治療を行って構いません。もちろん HTLV-1 感染の有無にかかわらず、病勢評価、薬剤の副作用、感染症対策など RA 診療に必須の項目について注意をしながら診療を行います。

②HTLV-1 関連疾患（ATL、HAM、HU）に関する注意

RA 治療の一般的注意に加え 4-1)①に挙げた様な ATL、HAM、HU を疑う所見についても注意を払います。治療開始前にこのような病状について説明し、病状が出現した場合は速やかに主治医に伝えるよう説明しておくことと良いと思います。疑わしい所見が出現した場合は専門医に相談します。

11

5. 今後の課題

HTLV-1 陽性 RA 患者さんの病態や予後が陰性者と異なるかどうか、特に ATL の発症危険率が高いのか、RA の治療効果が異なるのか、薬剤によって違いがあるのか、日和見感染を起しやすくなるか、等の疑問については、いくつかの小規模研究の結果があるものの、現時点では明確な結論はありません。このため、現在のところ HTLV-1 感染に配慮しながらも、通常の RA 治療を行って良いと考えられます。

今後の研究の進展により、もし HTLV-1 陽性 RA 患者さんは陰性 RA 患者さんに比して治療効果や予後に差があり、特定の薬剤では効果や副作用が異なるようであれば、特異 RA 患者さんの治療開始前に、結核や B 型肝炎と同じように HTLV-1 のスクリーニング検査が必要となると考えられます。しかし、現時点では検査を推奨する様な充分なエビデンスは得られていません。

あるいは、研究の進展により HTLV-1 が陽性であっても、RA の治療には影響がなく、また ATL や HAM の発症についても無症候性キャリアと同程度の注意を行うだけで良い、というエビデンスが得られるかもしれません。

今後、研究をさらに進め、その成果を RA 診療に携わっておられる医師と治療を受けておられる患者さんへ還元したいと思えます。

12

B. HTLV-1 陽性 RA についての Q & A (医師向け)

■HTLV-1 についての一般的なこと

Q: HTLV-1 とはどんなウイルスですか?

A: HTLV-1 (ヒト T リンパ球性ウイルス 1 型 human T-lymphotropic virus type 1) あるいはヒト T 細胞白血病ウイルス human T-cell leukemia virus type 1) は C 型レトロウイルスであり、主に CD4T リンパ球へ感染します²⁾。感染すると細胞のゲノムにウイルス遺伝子が組み込まれ、プロウイルスとして感染細胞中に長期にわたり存在・維持されます(持続感染)。感染者の末梢血中には感染リンパ球は存在しますが、B 型肝炎ウイルスなどと異なり、血清(血漿)中にはほとんどウイルスを検出できません。このため HTLV-1 感染者の診断は、ウイルスそのものの検出ではなく、通常、HTLV-1 に対する抗体の検出によって行われます。一度感染すると自然にウイルスが消失することはないと考えられており、終生感染が持続します。

無症状の HTLV-1 感染者を無症候性 HTLV-1 キャリアと呼び、最新の調査では本邦に約 108 万人存在すると推定されています³⁾。無症候性キャリアは男性よりも女性、若年者よりも高齢者に頻度が高く、国内の分布は西高東低であり、特に九州・沖縄地方に多く存在しますが、最近大都市圏での増加があることが判明しています。

HTLV-1 感染が原因となって発症する疾患の主なもの、ATL (成人 T 細胞白血病 adult T-cell leukemia) あるいは成人 T 細胞白血病・リンパ腫 adult T-cell leukemia-lymphoma)、HAM (HTLV-1 関連脊髄症 HTLV-1 associated myelopathy)、HU あるいは HAU (HTLV-1 ぶどう膜炎 HTLV-1 uveitis) あるいは HTLV-1 関連ぶどう膜炎 HTLV-1 associated uveitis) です。しかし HTLV-1 感染者のうち実際に上記の疾患を発症するのはごく一部であり、大半の方は生涯健康無過ごされます。

HTLV-1 陽性者の末梢血液リンパ球からは PCR 法によりゲノムに組み込まれた HTLV-1 遺伝子を検出することができます。一般に定量的に HTLV-1 遺伝子を測定したものをプロウイルス量と言い、コピー数として表現します。プロウイルス量は HTLV-1 感染細胞数を意味すると考えられ、これが高いことは ATL 発症の危険因子であるという報告があります⁴⁾。ただし現在のところ HTLV-1 検出のための PCR 法は保険適応になっていません。

Q: HTLV-1 はどのように感染しますか?

13

A: HTLV-1 の感染力はきわめて弱く、主な感染経路は母乳を介した母乳感染、配偶者間感染です。また 1986 年以前には輸血を介した感染も存在しましたが、日本赤十字血液センターでの HTLV-1 スクリーニングにより現在はなくなると考えられています。感染が起こるのは授乳や性行為に限られるとされており、通常の生活(握手、お風呂の共有、雑物を一緒に食べる、など)で HTLV-1 が感染することはありません。

Q: HTLV-1 感染はどんなきっかけで判明しますか?

A: 疾患を発症していない HTLV-1 陽性者には特別な症状はありません。このため以下の様な機会に抗体検査を受けた場合に判明することが多いと考えられます。

- ①ATL、HAM、ぶどう膜炎などの疾患を疑われ、検査を受けた。
- ②ご家族に上記の様な疾患があり、検査を希望した(現在、多くの都道府県では保健所などで無料の HTLV-1 抗体検査を受けることが可能です)。
- ③妊婦検診(母子感染予防のため、現在妊婦さんには公費補助のもと HTLV-1 抗体スクリーニング検査が産婦人科において勧められています)。
- ④献血(献血希望者には HTLV-1 抗体スクリーニング検査が行われ、結果が通知されます)。

Q: HTLV-1 はどんな病気を起こしますか?

A: HTLV-1 感染が原因となって発症する疾患としては、成人 T 細胞白血病・リンパ腫(adult T-cell leukemia-lymphoma: ATL)、HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM)、HTLV-1 ぶどう膜炎 (HTLV-1 uveitis: HU) が知られています。これらの疾患すべてをあわせると、生涯発症率はおよそ 5% と推測されています。

Q: ATL とはどんな病気ですか?

A: 成熟 T 細胞由来で白血化しやすいリンパ腫であり、主に乳児期以前に母乳間で HTLV-1 に感染したキャリアから発症すると考えられています。HTLV-1 キャリアが ATL を発症する危険率は、成人では年間 1000 人に 1 人、生涯においては 5%程度と考えられています。男性にやや多く、日本での発症年齢の中央値は 67 歳であり、40 歳未満での発症は稀です。症状としてはリンパ腫腫脹、肝脾腫、皮膚病変が多く、末梢血液に異常リンパ球が出現し、高カルシウム血症、日和見感染症などの合併がみられます。抗がん剤による治療に抵抗性で予後不良です。

14

Q: HAM とはどんな病気ですか?

A: 慢性進行性の慢性脊髄麻痺を示す疾患です。ATL と異なり、女性に多く、母子感染のみならず、輸血、性交渉のいずれの感染後においても発症します。しかし輸血後発症は 1986 年以降、赤十字血液センターの HTLV-1 スクリーニングによりなくなると考えられています。発症年齢は 30~50 歳代が多く、年間にキャリア数千人に 1 人程度発症すると推定されています。症状は一般に緩徐進行性の両下肢麻痺不全麻痺で、下肢筋力低下と歩行障害を示します。排尿困難、頻尿、便秘などの膀胱直腸障害は前初期よりみられます。進行例では下半身の発汗障害、起立性低血圧、インポテンツなども認められます。感覚障害は軽度で、しびれ感や痛みなど自覚的なものが多いです。治療として副腎皮質ホルモン剤(ステロイド剤)やインターフェロン α が用いられ、一定の症状改善が得られています。基本的に生命予後は良好ですが、生活に大きな支障をきたします。

Q: HU とはどんな病気ですか?

A: HTLV-1 感染が原因で生じる眼内の炎症(ぶどう膜炎)です。女性に多く、主に成人に発症しますが小児に発症することもあります。飛蚊症(目の前に虫やゴミが飛んでいるように見える)、羞視(かすんでみえる)、眼の充血、視力の低下などを両眼、あるいは片眼に急に生じて発症します。本症で失明する症例は極めて稀です。治療としてステロイド剤の点眼あるいは内服が有効ですが、約半数の患者さんに再発がみられます。

Q: HTLV-1 感染の治療薬はありますか?

A: 現在のところ、HTLV-1 感染を直接治療する薬剤(抗ウイルス薬)はありません。

Q: ATL、HAM、HU 発症予防薬がありますか?

A: 現在のところ、HTLV-1 陽性者から ATL、HAM、HU の発症を予防する方法はありません。

Q: HTLV-1 に感染していると一般日常生活で何か注意が必要ですか?

A: HTLV-1 は日常生活では感染しないため、性交渉を除き、他人に感染させないための特別な注意は必要ありません。また他人に自分が HTLV-1 陽性であることを知らせる必要もありません。ATL、HAM、HU の発症を予防するための特別な注意はありません。

15

ん。

■HTLV-1 と RA

Q: RA 患者さんのうち HTLV-1 陽性者の頻度はどのくらいありますか?

A: HTLV-1 陽性者は国内に約 108 万人存在すると報告されており、これは人口の約 1% となるため、RA 患者さんにおいても 1%程度が HTLV-1 陽性と推定されます。しかし、地域差が大きく、九州、沖縄では頻度が高く、高齢者では陽性率が高いことが知られています。さらに長崎県における疫学研究では RA 患者さんの HTLV-1 陽性率が一般集団に比して 2-3 倍高かったことが報告されています⁵⁾。

Q: HTLV-1 感染により RA が起こりますか?

A: RA の発症には遺伝的素因や感染症等、様々な要因が報告されています。HTLV-1 が関節炎の要因の一つである可能性は報告されていますが⁶⁾、現在のところ HTLV-1 感染が直ちに RA を引き起こすとは考えられていません。

Q: RA からの ATL、HAM、HU の発症の報告がありますか?

A: 治療中の RA 患者さんから ATL が発症したという症例報告があります¹⁰⁾。また平成 25 年度に行った HTLV-1 感染と RA 診療に関する全国調査においても ATL、HAM の発症例が報告されています。このため一定頻度で RA 患者さんの中からも HTLV-1 関連疾患が発症していると考えられます。しかしながら、ATL、HAM、HU の大半は、RA に罹患していない一般集団の HTLV-1 陽性者から発症します。RA が合併している ATL、HAM、HU の発症頻度が増加するかどうかについては現時点ではお答えできるエビデンスはありません。

Q: RA 患者さんの診療開始前に全員に HTLV-1 抗体検査を行ったほうが良いですか?

A: 現時点では HTLV-1 感染の有無によって RA の診療内容を変更する必要があるかどうか判明していません。このため RA 患者さんすべてに HTLV-1 抗体検査を行う必要があるというエビデンスはありません。しかし今後の研究の進捗によっては考え方が変更される可能性があります。

Q: RA 患者さんのご家族に ATL、HAM、HU の患者さんがいますか、患者さんご本人に

16

HTLV-1 の検査を勧めたほうが良いですか？

A: 現在のところ、HTLV-1 感染を直接治療する薬剤（抗ウイルス薬）や ATL、HAM、HU 発症を予防する方法は知られていません。また HTLV-1 感染の有無により RA 診療内容を変更する必要もないため、積極的に HTLV-1 抗体検査を行うことを勧めるエビデンスはありません。

Q: HTLV-1 のウイルス量は測定できますか？

A: HTLV-1 は陽性者のリンパ球のゲノムにウイルス遺伝子が組み込まれ、プロウイルスとして存在・維持されます。B 型肝炎ウイルスなどと異なり、血清（血漿）中にはほとんどウイルスを検出できません。そのかわりに、HTLV-1 陽性者の末梢血液リンパ球からは PCR 法により HTLV-1 遺伝子を検出することが可能です。定量的に HTLV-1 遺伝子を測定したものをプロウイルス量と言い、コピー数として表現します。プロウイルス量は一般に HTLV-1 感染細胞数を意味すると考えられます。HTLV-1 のプロウイルス量測定は PCR 法を用いて可能ですが、まだ保険適応となっておりません。何らかの理由で特に測定が必要な場合や患者さんに希望がある場合は、HTLV-1 陽性者の大規模疫学研究組織である JSPFAD (Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development) <http://www.htlv1.org/index.html> に参加している医療機関に紹介し、研究として測定することが可能です。

■HTLV-1 抗体が陽性と判明している RA 患者さんが来院した場合

Q: HTLV-1 スクリーニング検査陽性の場合には確認検査が必要ですか？

A: HTLV-1 感染を調べる主な方法としては、抗体スクリーニング検査、抗体確認検査、PCR 法があります。通常抗体スクリーニング検査として EIA 法、CLIA 法、CLEIA 法、粒子凝集法等が行われています。スクリーニング陽性であった場合は、確認検査（2 次検査）としてウエスタンブロット法が行われます。患者さんから HTLV-1 陽性である旨申告があった場合は、確認検査も行われているかどうかを伺うことが勧められます。確認検査が行われていない場合、または、はっきりしない場合は患者さんの同意をいただいたうえで確認検査を行うことが勧められます。これは特に HTLV-1 陽性者の少ない地域では、スクリーニング検査陽性の場合であっても、高い確率で偽陽性が報告されているためです⁹⁾。HTLV-1 抗体確認検査としてウエスタンブロット法は HTLV-1 抗体陽性者では保険適応であり、外注検査として行うことが可能です。PCR 法による HTLV-1 遺伝子の検出は保険適応となっておりません。

17

行って良いと考えられます。

Q: HTLV-1 陽性 RA 患者さんに使ってはいけない薬剤がありますか？

A: 現在のところ、HTLV-1 感染により特定の薬剤による RA の治療効果や副作用が変化するというエビデンスはありません（さらに検討が必要な課題となっています）。このため、現在のところ HTLV-1 陽性を理由に使用できない薬剤はありません。

Q: RA の治療によって HTLV-1 感染が活性化することがありますか？

A: RA の治療によって HTLV-1 に感染しているリンパ球にどのような変化が起こるかはわかっていません。現時点では B 型肝炎ウイルス陽性者の抗リウマチ治療などで報告されているウイルスの再活性化、de novo 肝炎の発症に相当するような HTLV-1 感染の事例の報告はありません。

Q: RA の治療で ATL、HAM、HU が起こりやすくなりますか？

A: 現時点では、HTLV-1 陽性 RA 患者さんに治療を行うことで ATL、HAM、HU の発症リスクが上昇するエビデンスはなく、小規模研究では感染細胞数（プロウイルス量）等の変化もみられていません¹⁰⁾。今後さらに検討が必要です。

Q: HTLV-1 陽性 RA 患者さんでは抗リウマチ薬の特別な副作用がありますか？

A: HTLV-1 感染により、特定の薬剤による RA の副作用が変化することを示すエビデンスはありません。さらに検討が必要な課題となっています。

Q: RA 治療中に HTLV-1 抗体等の定期的検査が必要ですか？

A: 現時点で、HTLV-1 感染 RA 患者さんの治療中に HTLV-1 のウイルスマーカー（抗体価やウイルス量）の測定が必要であるというエビデンスはありません。しかし、一定の確率で ATL、HAM、HU を発症することがあることを意識し、リンパ腫腫大や発疹、神経症状や眼症状などに注意し、末梢血液像でのリンパ球増多、異型リンパ球の出現、乳酸脱水素酵素(LD)の増加などに注意を払うことが勧められます。ATL、HAM、HU の発症を疑う場合は、それぞれの専門家に相談されることをお勧めします。

Q: HTLV-1 陽性 RA の予後について、患者さんにはどのように説明すればよいですか？

19

Q: HTLV-1 陽性 RA には特別な症状や特徴がありますか？

A: これまでのところ HTLV-1 陽性 RA と陰性 RA の間に臨床的な違いがあるかどうかという点に関しては、小規模の症例対照研究しかなく¹¹⁾、さらに検討が必要です。1990 年代から HTLV-1 関連関節炎(HTLV-1 associated arthropathy, HAAP)という概念が報告されていますが⁹⁾、HTLV-1 陽性 RA との異同については明確ではありません。

Q: HTLV-1 陽性 RA 治療開始時に行う必要のある特別な検査や注意がありますか？

A: HTLV-1 抗体の確認検査が行われていなければ、まだ HTLV-1 感染が確定ではないため、患者さんの同意をいただいて 2 次（確認）検査（ウエスタンブロット法）を行うことが勧められます。

また ATL、HAM、HU を疑う臨床所見がある場合は、それぞれ血液内科、神経内科、眼科に相談を行います。ATL を疑う所見としては、持続する発疹やリンパ節腫脹などの病歴・身体診察、末梢血液検査の白血球分類でリンパ球の増多や異常リンパ球の出現などがあります。HAM については、歩行障害（歩行時の足のもつれ、足の脱力感）や排尿障害（尿の回数が多くなったり、逆に尿の出が悪くなったりなど）、排便障害（便をうまく出せないなど）、神経学的診察で腱反射の亢進、下肢痲痺不全痲痺などがあります。HU では通常、飛蚊症（眼の前に虫やゴミが飛んでいるように見える）や霧視（かすんで見える）、あるいは視力の低下などがみられます。

Q: HTLV-1 陽性 RA 治療開始時には、患者さんに特別な説明が必要ですか？

A: HTLV-1 感染が RA 治療の効果や副作用にどのように影響するかどうかはまだわかっていません。また RA の罹患やその治療が ATL、HAM、HU の発症リスクを変化させるかどうか不明です。しかし、HTLV-1 陽性者である限り、RA の合併や治療の有無にかかわらず、一定の確率で ATL、HAM、HU が発症する可能性を有しています。このことについて患者さんが存じない場合は、治療前に説明することが望ましいと思われまます。

■HTLV-1 陽性 RA 患者さんの抗リウマチ薬（生物学的製剤をふくむ）治療

Q: HTLV-1 感染は RA の治療結果に影響がありますか？

A: これまでのところ、HTLV-1 陽性 RA と陰性 RA で治療効果を比較した研究は、小規模症例対照研究のみしかありません¹¹⁾。HTLV-1 感染が RA の治療効果や副作用に影響するかどうかについてはさらに検討が必要ですが、現在のところ通常の RA 治療を

18

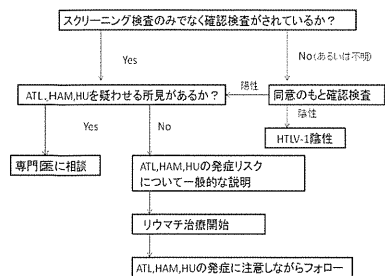
A: 現時点では、HTLV-1 陽性であることで RA の予後が HTLV-1 陰性の患者さんと異なることを示唆するエビデンスはありません。このため、HTLV-1 陽性と RA の予後についての特別な説明はありません。

20

C. まとめ

- 現時点で、RA 診療開始時に HTLV-1 抗体スクリーニングを積極的に行うことを支持するエビデンスはありません。また HTLV-1 陽性であることを理由に使用できない薬剤はなく、通常の RA 診療を行って良いと考えられます。
- すでに HTLV-1 陽性が判明している RA 患者さんが来院した場合は、治療開始前に以下のようなチェックを行うことが好ましいと思われます (図2)。
 - HTLV-1 抗体陽性がスクリーニング検査のみでなく、ウェスタンブロット法などの2次検査で確認されているかどうか確かめます。2 次検査が行われていない場合は偽陽性の可能性があります。
 - 抗体陽性と確認された場合、症状や身体所見、簡単な検査で ATL、HAM、HU の発症が疑われる場合は専門医に相談します。
 - RA 治療の有無にかかわらず、今後一定の確率で ATL、HAM、HU などが発症してくる可能性があることを、必要に応じて専門医の助けも借りて、説明しておくことが望ましいと思われます。
- RA 治療は年余にわたるため、治療期間を通じて、通常の RA の評価に加えて、ATL、HAM、HU などの HTLV-1 関連疾患の発症についても注意を払います。

HTLV-1陽性RA患者来院時のフローチャート



21

- Nakamura H, Ueki Y, Saito S, Horai Y, Suzuki T, Naoe T, Eguchi K, Kawakami A. Development of adult T-cell leukemia in a patient with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. Intern Med. 2013;52:1983-6.
- Ursekita K, Hidaka T, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Takajo I, Hashiba Y, Kai Y, Nagatomo Y, Okayama A. Treatment with anti-tumor necrosis factor biologic agents in human T lymphotropic virus type 1-positive patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 2014;66:788-92.
- Ursekita K, Umeki K, Miyauchi S, Ueno S, Kubo K, Kusumoto N, Takajo I, Nagatomo Y, Okayama A. Use of anti-tumor necrosis factor biologics in the treatment of rheumatoid arthritis does not change human T-lymphotropic virus type 1 markers: a case series. Mod Rheumatol. 2015;25:794-7.

23

D. 資料

■参考文献

- Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donors. J Med Virol. 2012;84:327-35.
- Watanabe T. Current status of HTLV-1 infection. Int J Hematol. 2011;94:430-4.
- Tsukasaki K, Tobinai K. Human T-cell lymphotropic virus type 1-associated adult T-cell leukemia-lymphoma: new directions in clinical research. Clin Cancer Res. 2014;20:5217-25.
- Yamano Y, Sato T. Clinical pathophysiology of human T-lymphotropic virus-type 1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. Front Microbiol. 2012; 3:389.
- Kamoi K, Mochizuki M. HTLV infection and the eye. Curr Opin Ophthalmol. 2012;23:557-61.
- Ishihara K, Inokuchi N, Tsumura Y, Tsuruda K, Morinaga Y, Hasegawa H, Yanagihara K, Kamihira S. Relevance of molecular tests for HTLV-1 infection as confirmatory tests after the first sero-screening. J Immunoassay Immunochem. 2014;35:74-82.
- Iwanaga M, Watanabe T, Utsunomiya A, Okayama A, Uchimaru K, Ki-Ryang Koh, Ogata M, Kikuchi H, Sagara Y, Uozumi K, Mochizuki M, Tsukasaki K, Saburi Y, Yamamura M, Tanaka J, Moriuchi Y, Hino S, Kamihira S, and Yamaguchi K, for the Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development investigators. Human T-cell Leukemia virus type 1 (HTLV-1) proviral load and disease progression in asymptomatic HTLV-1 carriers: a nationwide prospective study in Japan. Blood. 2010; 116: 1211-9.
- Eguchi K, Origuchi T, Takashima H, Iwata K, Katamine S, Nagataki S. High seroprevalence of anti-HTLV-1 antibody in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1996;39:463-66.
- Nishioka K, Maruyama I, Sato K, Kitajima I, Nakajima Y, Osame M. Chronic inflammatory arthropathy associated with HTLV-1. Lancet. 1989; 25:441.

22

■参考となる文献資料、WEB サイト (2015 年 12 月現在)

厚生労働省 HTLV-1 に関する情報 HP
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou29/>

JSPFAD (Joint Study on Predisposing Factors of ATL Development : HTLV-1 感染者共同研究)
<http://www.htlv1.org/index.html>

HTLV-1 情報サービス
<http://www.htlv1.joho.org/index.html>

HTLV-1 キャリア指導 (医師向け)

- 平成 22 年度厚生労働省研究費補助事業 (山口班)「HTLV-1 キャリア指導の手引」
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1_d.pdf
- 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助事業 (内丸班)「HTLV-1 キャリア相談支援 (カウンセリング) に役立つ Q&A 集」
http://www.htlv1.joho.org/medical/medical_material.html

一般向け情報提供

- 平成 22 年度厚生労働科学研究費補助事業 (渡邊班)「よくわかる詳しくわかる HTLV-1」
<http://www.htlv1.joho.org/img/general/illustration/carrier1.pdf>

24

作成協力

本「手引」の作成に際しては、日本リウマチ学会、日本 HTLV-1 学会の先生方より多大な貢献をいただいたことを記し、感謝いたします。

作 成

平成 27 年度厚生労働省科学研究費補助金
(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))「HAM 及び HTLV-1 関連希少難治性炎症性疾患
の実態調査に基づく診療指針作成と診療基盤の構築
をめざした政策研究」
研究代表者： 出雲周二

2015 年度日本医療研究開発機構委託研究 (難治性疾患
実用化研究事業)「HTLV-1 陽性難治性疾患の診療の
質を高めるためのエビデンス構築」(分科会 1)
研究代表者： 岡山昭彦

2015 年 12 月

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-I 陽性シェーグレン症候群の手引きについての研究

研究分担者 川上純 長崎大学大学院医歯薬学研究科展開医療講座 教授
研究協力者 中村英樹 長崎大学病院第一内科リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨：シェーグレン症候群（以下SS）患者において、HTLV-Iキャリアが多い地域では抗HTLV-I抗体の陽性率が高いことも疫学的に知られている。しかし、抗HTLV-I抗体SSに対する診療の手引きは無く、診断および治療についての具体策は無い。今回その作成に向けた施策案を作成した。

現在、SS患者がHTLV-I陽性である場合の診療に特別な配慮が必要であるか否かについて、関節リウマチQ&Aとの整合性を含めて検討中である。今後さらにエビデンスを積み重ね、将来的には診療ガイドラインの作成を目指したい。

A. 研究目的

ヒトT細胞白血病ウイルスI型はHTLV-I関連脊髄症（HAM）や成人T細胞白血病を起こすが、シェーグレン症候群（SS）との関連も指摘されている。

B. 研究方法

現在、SS患者が抗HTLV-I抗体陽性である場合、有用な診療の手引きが無い場合、すでに関節リウマチで示されている診療指針を参考とし手引きを作成。

（倫理面への配慮）

これらの研究は長崎大学病院臨床研究倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

HTLV-I についての一般的な説明を行い、SS と HTLV-I との関連を述べる。Q&A を作成し、抗 HTLV-I 抗体陽性 SS における特徴的な所見を記載する。最後に、診療のフローチャートを作成。

D. 考察

現時点で、SS診療開始時に抗HTLV-I抗体を測定の必要性を示すエビデンスは無い。フローチャートを用いて、抗HTLV-I抗体測定の有無を確認し、陽性であれば、HAM、ATLおよびHTLV-I関連ぶどう膜炎の有無を確認の上、フォローアップを行う。腺症状のみの場合、補充療法を行い、腺外症状合併の場合はステロイド投与を考慮する。

E. 結論

現時点でSS診療における抗HTLV-I抗体測定の実行性は明らかではないが、キャリアの場合HAMやATLの発症の可能性もあるため、これらを考慮した手引き完成を目標としている。

G. 研究発表

1. 論文発表

・ Nakamura H, Shimizu T, Takagi Y, Takahashi Y, Horai Y, Nakashima Y, Sato S, Shiraishi H, Nakamura T, Fukuoka J, Nakamura T, Kawakami A. Reevaluation for clinical manifestations of HTLV-I-seropositive patients with Sjögren's syndrome. BMC Musculoskelet Disord. 2015 Nov 4

2. 学会発表

・ 中村英樹, 清水俊匡, 高木幸則, 高橋良子, 寶來吉朗, 中島好一, 佐藤俊太郎, 白石裕一, 中村龍文, 福岡順也, 中村卓, 川上純. 抗HTLV-I抗体陽性シェーグレン症候群の臨床症状再評価. 第24回日本シェーグレン症候群学会学術集会. 2015/9/18-19.

・ 中村英樹, 川上純. シェーグレン症候群におけるHTLV-I感染と免疫異常. 第43回日本臨床免疫学会. 2015/10/22-24

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

HTLV-1陽性シェーグレン症候群患者診療の手引(Q&A)案

平成27年度厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業
（難治性疾患政策研究事業））

研究課題名：「HAM及びHTLV-1関連希少難治性炎症性疾患の実態調査に基づき診療指針作成と診療基盤の構築をめざした政策研究」

平成27年度日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患実用化研究事業）

研究課題名：「HTLV-1陽性難治性疾患の診療の質を高めるためのエビデンス構築」

はじめに

ヒトT細胞白血病ウイルス1型(HTLV-1)はTリンパ球に感染するレトロウイルスであり、多くのかたは数十年に亘って無症状で経過(HTLV-1キャリア)しますが、ごく一部のHTLV-1キャリアからHTLV-1関連脊髄症や成人T細胞白血病(ATL)という病気が起こることが知られています。現在本邦には約100万人以上のHTLV-1キャリアのかたがいと推定されています。しかしそのような患者の診療に際してどのような注意が必要かということに関しては明確な基準や手引き等はありません。

一方、本邦には膠原病の一種であるシェーグレン症候群(以下SS)患者さんが、約7万人いると推測されています。また、SS患者さんにおいて、HTLV-1キャリアが多い地域では抗HTLV-1抗体の陽性率が高いことも疫学的に知られています。SSでは腺症状といって口腔・眼乾燥症状のみの場合は補充療法が行われます。一方、間質性肺炎など腺外症状があるとステロイド投与や免疫抑制剤が使用されますが、明確な治療ガイドラインはありません。

現在SS患者がHTLV-1陽性である場合の診療に特別な配慮が必要であるか否かについて、厚生労働省科学研究補助金事業として検討中です。関節リウマチと同様に、今後さらにエビデンスを積み重ね、将来的には診療ガイドラインが作成できるよう努力したいと考えています。

はじめに

A. 概要

1. HTLV-1とはどのようなウイルスか？
2. HTLV-1により引き起こされる病気とは？
 - 1) ATLとは？
 - 2) HAMとは？
 - 3) ぶどう膜炎？
 - 4) 上記以外の関連が疑われている病気はどんなもの？
3. HTLV-1感染はどのようなきっかけで見つかるか？
4. HTLV-1陽性と判明しているSS患者さんが来院された場合にどうするか？
 - 1) 治療開始前に行うことは？
 - ①ATLやHAMが既に発症していないか確かめる
 - ②治療開始前のHTLV-1感染についての説明事項
 - 2) 治療中に注意すべきことは？
5. 今後の課題

B. HTLV-1陽性SSについての(医師向け)Q&A

C. まとめ

D. 資料

図:HTLV-1陽性SS患者来院時のフローチャート
参考となる文献、資料、WEBサイト

Q&A

■HTLV-1についての一般的なこと

- Q: HTLV-1とはどんなウイルスですか？
Q: HTLV-1はどのように感染しますか？
Q: HTLV-1感染はどんなきっかけで判明しますか？
Q: HTLV-1はどんな病気をおこしますか？
Q: ATLとはどんな病気ですか？
Q: HAMとはどんな病気ですか？
Q: HUとはどんな病気ですか？
Q: HTLV-1感染の治療薬はありますか？
Q: ATL、HAM、HU発症予防薬がありますか？
Q: HTLV-1に感染していると一般日常生活で何か注意が必要ですか？

■HTLV-1とSS

- Q: SS患者のうちHTLV-1陽性者の頻度はどのくらいありますか？
Q: HTLV-1感染によりSSが起こりますか？
Q: SSからのATL、HAM、HUの発症の報告がありますか？
Q: SS患者の診療開始前に全員にHTLV-1抗体検査を行ったほうが良いですか？
Q: 患者家族にATL、HAM、HUの患者がいますが、HTLV-1の検査を勧めたほうが良いですか？
Q: HTLV-1のウイルス量は測定できますか？

■HTLV-1抗体が陽性と判明しているSS患者が来院した場合

- Q: HTLV-1スクリーニング検査陽性の場合には確認検査が必要ですか？
Q: HTLV-1陽性SSには特別な症状や特徴がありますか？
Q: HTLV-1陽性SS治療開始時に行う必要のある特別な検査がありますか？
Q: HTLV-1陽性SS治療開始時には患者に特別な説明が必要ですか？

■HTLV-1陽性SS患者の治療

- Q: HTLV-1感染はSSの治療結果に影響がありますか？
Q: HTLV-1陽性SS患者には使ってはいけない薬剤がありますか？
Q: SSの治療によるHTLV-1感染の活性化がありますか？
Q: SSの治療でATL、HAM、HUが起こりやすくなりますか？
Q: HTLV-1陽性SS患者では免疫抑制剤の特別な副作用がありますか？
Q: SS治療中にHTLV-1抗体等の定期的検査が必要ですか？
Q: HTLV-1陽性SSの予後については患者にどのように説明すればよいですか？

Q&A例

Q: HTLV-1陽性SSには特別な症状や特徴がありますか？

A: HTLV-1感染によって乾燥症状自体には差を認めません。これまでの報告では、HTLV-I陽性SSでは、筋症状やぶどう膜炎などが多いことが知られています。HTLV-Iキャリアに合併したSSとHTLV-I陰性のSSでは血液検査にも差はありませんが、HAMに合併したSSでは抗核抗体や自己抗体の出現頻度が低いことも報告されていますが、その機序については十分に解明されていません。

まとめ

1) 現時点でSS診療開始時にHTLV-1抗体スクリーニングを積極的に行うことを支持するエビデンスはない。

2) すでにHTLV-1抗体陽性と判明しているSS患者が来院した場合は、治療開始前に以下のようなことを検討する。

①HTLV-1抗体の検査がスクリーニング検査のみでなく、ウエスタンブロット法などの2次検査で確認されているかどうか確かめる。2次検査が行われていない場合は偽陽性の可能性がある。

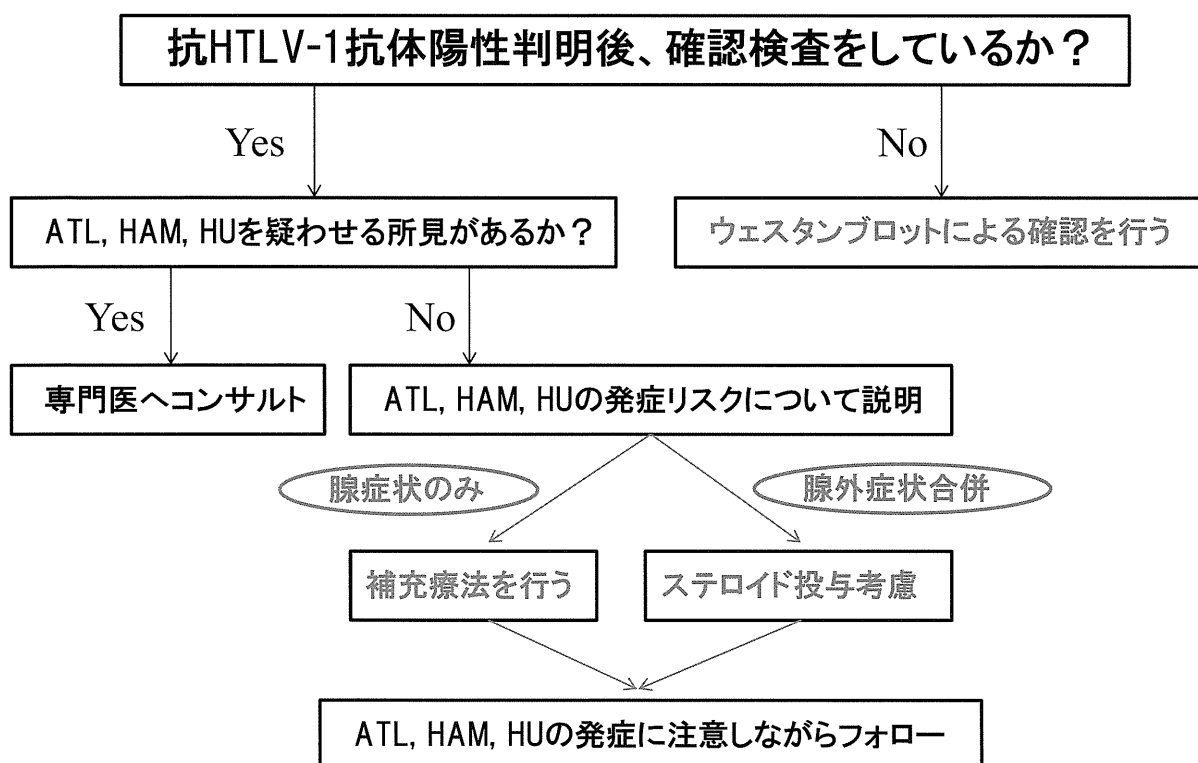
②抗体陽性である場合、すでにHTLV-1と関連疾患について十分に説明を受けているかどうか確認する。説明を受けていない場合は、必要に応じて専門医の助けも借りて、説明を行う。

③ATL、HAM、HUなどの発症している可能性がないか、症状や身体所見、簡単な検査で確かめる。発症が疑われる場合は専門医にコンサルトする。

④SS治療の有無にかかわらず、今後一定の確率でATL、HAM、HUなどが発症してくる可能性があることを説明する。

3) SS治療は年余にわたるため、治療期間を通じて通常のSSの評価に加えて、ATL、HAM、HUの発症についても注意を払う。

HTLV-1抗体陽性SS患者来院時のフローチャート



「HTLV-1と糞線虫感染の疫学的検討およびHTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引きの策定」

研究分担者 藤田 次郎 琉球大学大学院 感染症・呼吸器・消化器内科学

研究要旨：

1991年1月から2014年12月までに琉球大学医学部附属病院第一内科に入院した患者のうち普通寒天平板培地法にて糞線虫検査、血液検査にて抗HTLV-1抗体測定をした5209例（男性3154例、女性2055例）を対象とした。対象の性、出生年、糞線虫感染およびHTLV-1感染の有無に関し検討した。全体の糞線虫感染率は5.2%で、男性の糞線虫感染率（6.3%）は女性の糞線虫感染率（3.6%）と比較して有意に高かった。また糞線虫の感染率は若年者ほど低く、出生年が1960年以降の患者には糞線虫感染を認めなかった。全体のHTLV-1感染率は13.6%であり、女性の感染率（15.5%）は男性の感染率（12.3%）と比較して有意に高かった。またHTLV-1感染率は若年者ほど低くなっていた。またHTLV-1感染者はHTLV-1非感染者と比較して糞線虫感染率が有意に高い結果となった。

以上の結果を踏まえた上で、「HTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引き」の策定を行った。

A. 研究目的

糞線虫は皮膚を通してヒトに感染し、主に十二指腸や上部空腸の粘膜に寄生する線虫の一種である。本虫はアフリカ、アジア、および南アメリカの熱帯・亜熱帯に広く分布し、全世界的には約5000万～1億人の保虫者がいると推定され、我が国では沖縄・奄美地方が浸淫地となっている。

1991～2004年の琉球大学第一内科入院患者の調査では、入院患者の糞線虫感染率は6.3%で、その95%は50歳以上であった。この結果より沖縄県には今なお約3万人の糞線虫感染者が存在すると考えられる。また糞線虫とヒトT細胞性白血病ウィノレス（以下HTLV-1）との重複感染の場合、糞線虫症が重症化しやすいことが知られている。

担癌患者においては抗癌剤の使用による免疫抑制や栄養不良のため、糞線虫症が重症化するリスクが高いと考えられる。

このような背景のもと、1991年1月から2014年12月の24年間で琉球大学医学部附属病院第一内科入院患者のデータを今回あらたに再編・再検討する。糞線虫感染率、HTLV-1感染率、また各癌疾患との糞線虫感染症、HTLV-1感染症の関係を検討することにより、抗癌剤治療による糞線虫過剰症候群の発生を抑制する

ことができ、将来的には糞線虫制圧による衛生環境の改善、癌患者の減少が期待される。

更にこれらのデータを背景に文献的情報収集を行い、HTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引きの策定を行う。

また、わが国では糞線虫症は沖縄県に特有の疾患の様相を呈するものであるが、世界的にみると熱帯・亜熱帯に住む多くの人々の福祉に貢献することにもつながると考えられる。

B. 研究方法

1. 症例対照研究

1991年1月から2014年12月の24年間で琉球大学医学部附属病院第一内科に入院した患者の中で、普通寒天平板培地法による糞線虫便検査および血清抗HTLV-1抗体を測定した5209症例を対象とした。

対象の性、出生年、糞線虫感染およびHTLV-1感染の有無に関し検討した。糞線虫感染とHTLV-1感染の関連性の検討は糞線虫陽性者のいない1960年生まれ以降の患者を除いた4056例を対象として行った。

また上記4056例を対象とし糞線虫感染率に関して、各がん（食道、胃、胆道、肝臓、大腸、肺、膵臓、ATLL以外のリンパ腫）とそれ以外のがんを持つ患者を比較検討した。さらにHTLV-

1抗体陽性者のいない1990年生まれ以降の患者を除いた5168例を対象とし同様にHTLV-1感染率を比較検討した。

糞線虫およびHTLV-1感染率における性差の比較、糞線虫感染とHTLV-1感染の関連性に関してはカイ二乗検定を用い解析した。性、年齢を考慮した糞線虫感染およびHTLV-1感染と各がんの関連性に関してはロジスティック回帰分析を用い解析した。

2. 「HTLV-1陽性糞線虫症の診療の手引き」の策定

症例対照研究の結果を踏まえ、文献検索を行い、診療の手引きの策定を行った。

(倫理面への配慮)

研究内容に関して、琉球大学臨床研究倫理審査迅速審査で承認を得ている(承認番号651)。個人情報、特に患者さんの臨床情報などは、診療時に使うカルテとは異なり個人情報管理者のみ使用可能な場所に保管を行った。解析を開始する前に患者さんの診療情報から氏名などを削除し、代わりに新しく符号を付ける(匿名化)。個人情報とこの符号とを結びつける対応表は、個人情報管理者のみで厳重に保管した(連結可能匿名化)。この過程により個人情報は解析者には符号のみしか分からず、協力者の個人情報が関係者以外へ漏れることを防止した。

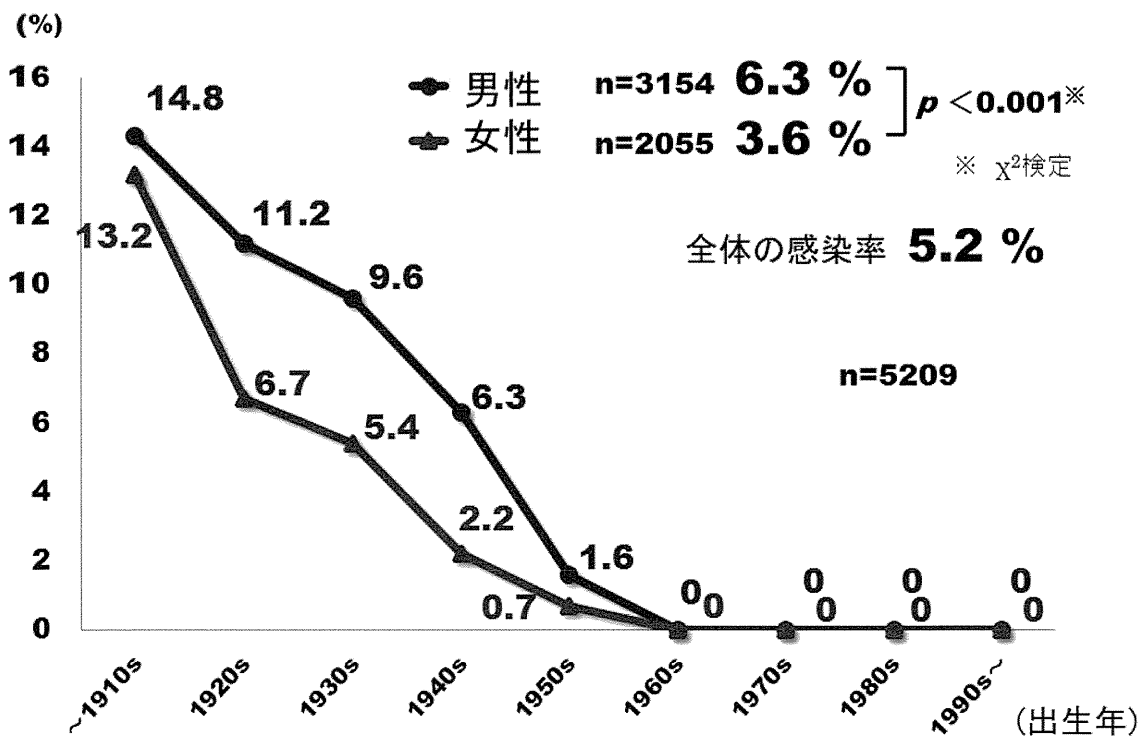


図1 性・生年別糞線虫感染率