

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

HAM 診療マニュアル第 2 版の改訂について

研究分担者 久保田龍二 鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター 准教授
中川 正法 京都府立大学大学院・医学研究科 教授

研究要旨

HAM 診療マニュアル初版は、2013 年に作成された。その後 3 年間 HAM の経過やバイオマーカーについての新知見が追加されたことや、急性に進行する HAM 患者が少なからず存在することが明らかになってきた。また、HAM の診断基準に関して世界に 4 つのものがあるがそれぞれ一長一短があり、より簡便でわかりやすいものが必要と考えられた。これらの点を考慮した HAM 診療マニュアルの改訂版の作成が必要と思われた。

以上のことより、改訂版においては以下の変更を行った。4 つの診断基準を基に本研究班で新たに診断基準を作成した。また、新しく HAM の経過・バイオマーカーの章を追加した。特に急性に進行する HAM 患者が存在すること、また急速進行する HAM 患者には適切な治療が必要であるため、新診断基準に参考項目としてそのことを追加した。さらに、急速進行期の定義および診断アルゴリズムに関して再検討を加えた。

A．研究目的

厚生労働省の研究班により HAM 診療マニュアル初版を 2013 年に発行してほぼ 3 年を経ようとしており、この間 HAM の診療に関わる全国の医師に初版マニュアルを配布しご利用頂いた。初版での当初の目的であった、患者の少ない地域においても希少難治性疾患である HAM を認識して頂き、適切に HAM を診断し、病態に応じて標準的治療を行うということに関して、多少なりとも貢献してきた。

しかしながら、この間 HAM の経過やバイオマーカーについての新知見が追加されたことや、HAM の発見当初あまり強調されなかった、急性に進行する HAM

患者が少なからず存在することが明らかになってきた。また、HAM の診断基準に関して世界に 4 つのものがあるがそれぞれ一長一短があり、より簡便。的確でわかりやすいものが必要と考えられた。また、特定疾患個人調査調査票における診断基準との整合性を図る必要があった。これらの点を考慮した HAM 診療マニュアルの改訂版の作成が必要と思われた。

本研究班では、全国の HAM 研究者や診療の専門家で、HAM マニュアル第 2 版策定委員会を組織し、討議を重ね改訂作業を行った。

B．研究方法

全国の HAM 研究者や診療の専門家によって HAM 診療マニュアル第 2 版策定委員会を組織した。以下はそのメンバーである。

出雲周二（鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター教授）、久保田龍二（鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター准教授）、児玉大介（鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター特任研究員）、齊藤峰輝（川崎医科大学微生物学教授）、高嶋 博（鹿児島大学神経内科・老年病学教授）、竹之内徳博（関西医科大学微生物学准教授）、中川正法（京都府立医科大学附属北部医療センター病院長）、中村龍文（長崎国際大学人間社会学部社会福祉学科教授）、法化図陽一（大分県立病院神経内科部長）、松浦英治（鹿児島大学神経内科・老年病学講師）、松尾朋博（長崎大学病院泌尿器科・腎移植外科助教）、松崎敏男（大勝病院神経内科部長）、山野嘉久（聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター准教授）（敬称略）

HAM 診療マニュアル初版を底本として、まず問題点を抽出し、次に各項目についてメーリングリストで討議をおこなった。最終的にマニュアル全体の調整を行った。

また、HAM は希少性疾患であるがゆえに、疫学や治療法に関する患者群の規模は小さく、また論文数は限られておりエビデンスレベルは高いとはいえない。それゆえ、必ずしもエビデンスレベルの高い知見に限らず、日々診療に当たる第一線の神経内科医師の経験に基づいた情報を多く採用したため、「HAM 診療マニ

アル」の名称を継続した。

（倫理面への配慮）

本研究は、今まで報告されてきた論文、および各神経内科医の経験に基づくため、HAM 患者個人が同定されるような情報は含んでいない。

C. 研究結果

1. HAM の診断基準について

HAM の診断基準は、現在までに WHO、1987 年厚生省、Belem、特定疾患個人調査票のものの 4 つがあり、それぞれ一長一短である。HAM 診療マニュアル初版では、日本国内で広く普及していた 1987 年の厚生省の診断基準を用いていたが、以下の 2 点が問題となった。

（ア）主要項目に「緩徐進行性でかつ対称性の錐体路障害所見が前景に立つ脊髄症」とあるが、近年の研究で、数週間から数ヶ月で急速に進行する症例が 2 割ほど存在することが明らかになってきており、この定義では急速に進行する HAM の患者を診断することができない。それゆえ、急速に進行する例があることを記載する必要がでてきた。

（イ）特定疾患個人調査票の診断基準では、「膀胱直腸障害を伴う両下肢の痙性麻痺」が主要項目となっており、膀胱直腸障害を伴わない HAM 患者は HAM と診断できない。膀胱直腸障害は最終的には HAM 患者の約 93% に認められるが、初発時は膀胱直腸症状を認めない HAM 患者も数割存在するため、初期の HAM 患者を診断することができない。それゆえ、膀胱直腸障害を必須項目から削除する必

要ができた。

以上の問題を解決するために、簡潔に記載してあり、わかりやすい特定疾患個人調査票の診断基準を基にして、(ア)に関して、参考事項の「通常、緩徐進行性の経過をとる」を、「通常、緩徐進行性の経過をとるが、数週間から数ヶ月で急速に進行する例がある」に変更した。また、(イ)に関しては、主要項目1の「膀胱直腸障害を伴う両下肢の痙性麻痺」から膀胱直腸障害を削除し、「両下肢の痙性麻痺」とした。これに合わせ、参考事項の「膀胱直腸障害が初発症状のこともある」を「膀胱直腸障害をしばしば伴い、初発症状のこともある」に変更した。上記の変更を加え、本研究班によるHAMの診断基準として記載することとした(表1)。

また、急速に進行する患者があることを診断基準の参考事項に追加したため、HAM診療マニュアルの急速進行期の定義を改めて見直し、具体的な検査値を入れるなどして、理解しやすいようにした。同時に、新たな診断基準に準じてHAMの診断アルゴリズムを書き換えた(図1)。

また、運動障害度の評価に関しても議論を行い、現時点では納の運動障害度(OMDS)が、臨床的に最も汎用性が高いことから、改訂版においても推奨することとした。その他、HAMの臨床経過とバイオマーカーについて新章を追加し、HAMの臨床治験情報や、HAMに関するインターネット情報サイトを追加した。

D. 考察

今回のHAM診療マニュアル改訂版では、実際の診療に則したHAM診断基準

の改訂を行った。これによりHAMでありながら、診断が先送りされていた患者さんも診断できることになり、より適切な治療が受けられるようになると考えられる。また、本研究班での新HAM診断基準は特定疾患個人調査票の診断基準を基にしたものであるが、現行のものと一部合わないところがあるため、今後指定難病の審議会に診断基準の変更申請を提出し、整合性を図っていく予定である。

今回の改訂作業を行う中で、やはり稀少性難病疾患であるがゆえの、エビデンスの少なさを実感した。今後も詳細な臨床データの蓄積、できるだけ多くの患者を対象とした治療研究が必要であると思われた。

E. 結論

HAM診療マニュアル改訂版の作成を全国のHAMの専門家と共同で行った。特に診断基準や診断アルゴリズムの見直しを行った。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 発表論文

Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S:

Visualization of HTLV-1-specific cytotoxic T lymphocytes in the spinal cords of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.

J Neuropath Exp Neurol.74(1): 2-14,

2015.

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. 15: 18, 2015.

久保田龍二：神経疾患最新の治療
2015-2017。ヒト T リンパ球向性ウイルス脊髄症 (HAM)。小林祥泰/水澤英洋/山口修平 編集。pp205-207, 南江堂。2015

2. 学会発表

久保田龍二、高嶋 博、出雲周二：マイクロアレイ解析による HAM 末梢血 HTLV-1 感染細胞特異的細胞表面分子の探索。第 56 回日本神経学会学術大会。2015 年 5 月 新潟

児玉大介、久保田龍二、松崎敏男、高嶋 博、出雲周二：HAM 患者 CD4+T 細胞の小胞体ストレスを介したツニカマイシン誘導性アポトーシス。第 56 回日本神経学会学術大会。2015 年 5 月 新潟

野妻 智嗣、松浦 英治、久保田 龍二、児玉 大介、松崎 敏男、渡邊 修、三井 純、石浦 浩之、山野 嘉久、辻 省次、出雲 周二、高嶋 博：エクソーム関連解析による HAM 疾患感受性遺伝子の

探索。第 56 回日本神経学会学術大会。2015 年 5 月 新潟

久保田龍二、高嶋 博、田中勇悦、出雲周二：HAM 患者末梢血中の HTLV-1 感染細胞特異的細胞表面分子の探索。第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2015 年 8 月、東京

児玉大介、久保田龍二、松崎敏男、高嶋博、出雲周二：HAM 患者の HTLV-1 感染細胞は小胞体ストレスが付加されている。第 2 回日本 HTLV-1 学会学術集会。2015 年 8 月、東京

久保田龍二、高嶋 博、出雲周二：HAM 患者末梢血中 HTLV-1 感染細胞特異的細胞表面分子の探索。第 27 回日本神経免疫学会学術集会。2015 年 9 月、岐阜

H. 知的財産権の出願・登録情報

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特記事項なし。

表1 . HAM の診断基準

HAMの診断基準(本研究班による)

a. 主要事項

下記の1～3を全て満たすものをHAMと診断する。

1. 両下肢の痙性麻痺
2. 抗HTLV-1抗体が血清および髄液で陽性
3. 他の脊髄疾患を除外できる
(遺伝性痙性脊髄麻痺、他の脊髄炎、圧迫性脊髄障害、脊髄腫瘍、多発性硬化症、視神経脊髄炎、亜急性連合性脊髄変性症、脊髄小脳変性症、スモンなど)

b. 診断の参考となる事項

- ・通常、緩徐進行性の経過をとるが、数週間から数ヶ月で急速に進行する例がある。
- ・感覚障害は軽度で、しびれ感や痛みなど自覚的な症状が主体となる。
- ・膀胱直腸障害をしばしば伴い、初発症状のこともある。
- ・下半身の発汗障害、インポテンツなどの自律神経障害をしばしば伴う。
- ・神経症状・徴候は対称性で、左右差はあっても軽度にとどまる。
- ・上肢の障害は通常みられないか軽微にとどまるが、しばしば深部腱反射は亢進し、病的反射が陽性である。

図1 . HAM の診断アルゴリズム

