

6) 全身合併症

a) 成人 T 細胞白血病 (ATL)

HAU を発症した症例が後に ATL を発症する可能性はあるが、すでに ATL を発症している症例では免疫能が低下しているため、免疫反応によっておこる HAU を発症することは稀である

b) HTLV-1-associated myelopathy (HAM)

HAM を発症している症例に HAU を発症することがある。また、HAU を発症して数年～十数年後に HAM を発症することもある。

c) 甲状腺機能亢進症

理由はまだ明らかでないが、甲状腺機能亢進症がありチアマゾール内服治療している HTLV-1 キャリアに HAU を発症しやすい。甲状腺機能亢進症の症例にぶどう膜炎を合併した場合には HTLV-1 キャリアである可能性を考えて検査する。

(参考)

● 成人 T 細胞白血病 (adult T-cell leukemia: ATL) とは

母子感染から数十年経過後に HTLV-1 感染 T 細胞が悪性化して発症する白血病またはリンパ腫である。年間発症率はキャリア 1000 人に 1 人で、HTLV-1 キャリアが生涯において ATL を発症する危険性は 5%程度と考えられている。男性にやや多く、発症年齢の中央値は 67 歳で、40 歳未満での発症は稀である。急性型、リンパ腫型、慢性型、くすぶり型に分類される。症状としてはリンパ節腫脹、肝脾腫、皮膚病変が多く、高カルシウム血症、日和見感染症の合併がみられる。腫瘍細胞は眼内に浸潤することもあり、日和見感染によるサイトメガロウイルス網膜炎と区別がつきにくいことがある。抗がん剤治療、同種幹細胞移植が行われるが、治療に抵抗性で生命予後は不良である。

● HTLV-1-associated myelopathy (HAM) とは

HTLV-1 による慢性進行性の痙性脊髄麻痺を示す疾患である。女性に多く、母子感染だけでなく、輸血、性交による感染でも発症する。年間発症率はキャリア 30000 人に 1 人で、HTLV-1 キャリアが生涯において HAM を発症する危険性は 0.25%程度と考えられている。症状は緩徐進行性の両下肢痙性不全麻痺で、下肢筋力低下と痙性による歩行障害を示す。感覚障害は運動障

害に比して軽度で、しびれ感や痛みなど自覚的なものが多い。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る。通常、緩徐進行性で慢性に経過するが、亜急性に進行する例もみられる。高齢発症者で進行が早い傾向があり、重症例では両下肢の完全麻痺と体幹部の筋力低下により座位が保てなくなり寝たきりとなる例もある。治療として副腎皮質ホルモン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る。基本的に生命予後は良好である。

3 HAU の診断

1) HAU の診断基準

血清抗 HTLV-1 抗体陽性で、かつ既知のぶどう膜炎を除外診断できる場合に HAU と診断する。除外診断が前提となるので、HAU と診断しても HTLV-1 キャリアに発症した他の原因によるぶどう膜炎である可能性が残ることに留意する。HAU に通常みられない眼所見や経過を示す場合は診断の再検討を要する。

2) 血清抗 HTLV-1 抗体の検出方法

抗 HTLV-1 抗体の検査法にはゼラチン粒子凝集 (PA) 法、化学発光酵素免疫法 (CLEIA 法)、および抗体の種類を識別できるウェスタンブロット法 (WB 法) などがある。PA 法や CLEIA 法は高感度で偽陰性は稀だが、PA 法では偽陽性率が 0.05~0.59%あり、CLEIA 法では自己抗体による非特異反応がある。WB 法では判定保留が約 20%生ずる。HTLV-1 関連疾患を疑った場合、通常 HTLV-1 抗体の測定には PA 法または CLEIA 法で十分であるが、確認が必要な場合には WB 法を行う。補助検査としてプロウイルスを定量する PCR 法 (保険未収載) があり、これが陽性であれば血清学的に判定保留であっても感染者と診断する。

3) 前房水抗 HTLV-1 抗体の意義

HAM では髄液抗 HTLV-1 抗体陽性が診断に重要視されており、髄液の抗 HTLV-1 抗体の検出だけで診断には十分であるとされている。一方 HAU の場合は、キャリアであれば HAU 以外のぶどう膜炎でも前房水や硝子体液に抗 HTLV-1 抗体が検出されるので、単に眼内液に抗 HTLV-1 抗体が検出されただけでは診断的意義はない。ただし、HAU では眼内液 HTLV-1 抗体率 (眼内液抗体価/眼内液 IgG 量) / (血清抗体価/血清 IgG 量) の上昇が報告されており、抗体率の診断的意義が示唆されている。

4) 前房水 HTLV-1 プロウイルス DNA の意義

キャリアであれば HAU 以外のぶどう膜炎でも眼内液中に HTLV-1 プロウイルス DNA が検出される可能性があり、前房水や硝子体に HTLV-1 プロウイルス DNA が検出されただけでは診断的意義はない。

5) 鑑別すべき疾患

a) サルコイドーシス

豚脂様角膜後面沈着物や雪玉状硝子体混濁は HAU にみられるものより大きい。慢性に経過し、緑内障や白内障の合併頻度が HAU より高い。全身検査により鑑別する。

b) ATL に伴う日和見感染や ATL 細胞眼内浸潤

ATL を発症している症例にぶどう膜炎がみられる場合は、HAU よりもまずサイトメガロウイルス網膜炎などの日和見感染や白血病細胞の眼内浸潤を疑う。網脈絡膜病変がみられることが多い点や、ステロイド治療に反応しない点が HAU と異なる。

4 HAU の治療法

HAU は HTLV-1 感染リンパ球に対する免疫反応であるので、治療には副腎皮質ステロイド薬が有効である。炎症の程度にあわせてステロイド薬の点眼・眼周囲注射・内服を選択する。局所治療で寛解することがほとんどで、内服まで必要となることは稀である。

軽度の硝子体混濁であれば、ベタメタゾン点眼のみでも治療可能である。中等度以上の硝子体混濁であれば、デキサメタゾンまたはトリアムシノロンの後部テノン嚢下注射も併用する。

[HTLV-1 感染者に対する免疫抑制薬・生物学的製剤の使用について]

生体肝移植後の免疫抑制剤投与中の HTLV-1 キャリアから高率に ATL が発症したという報告がある。HAU の治療にステロイド以外の免疫抑制剤や生物学的製剤を必要としないが、HTLV-1 キャリアに発症した他のぶどう膜炎でこれらの治療が必要となる場合には、ATL 発症リスクに注意する必要があるかもしれない。

5 HTLV-1 感染の告知

HTLV-1 に感染していることを患者に告知する際には、HTLV-1 についての正し

い知識（ウイルスの性質、感染経路、疫学的事項、関連する疾患など）をわかりやすく説明し、HTLV-1 感染を知らせることで不安にさせないように努めることがとても大切である。患者むけのパンフレットを活用するとよい。

HTLV-1 キャリアであることが判明したことによって生活を変える必要はないが、持病がある場合は、HTLV-1 キャリアであることを主治医に伝えておくこと HTLV-1 関連疾患の早期発見に役立つ可能性があることを説明する。特に抗がん剤や免疫抑制剤の治療を受ける場合は、治療に影響する可能性もあるので、主治医に話しておくことを勧める。

【患者むけパンフレット】

- ・「よくわかる 詳しくわかる HTLV-1」

http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1_f.pdf

- ・「HTLV-1 キャリアのみなさまへ」

<http://www0.nih.go.jp/niid/HTLV-1/guide2.pdf>

6 全体的フォローアップ

ATL や HAM の症状や所見があるかどうか確認し、あれば疑われる疾患の専門医を受診するように勧める。たとえば、ぶどう膜炎の原因検査として行う血液検査で異型リンパ球がみられた場合は血液内科に紹介し、歩行障害や排尿障害があれば神経内科に紹介する。

現在のところ ATL や HAM の発症を予防する方法はなく、キャリアであれば治療や定期的な通院の必要はない。

本人に HTLV-1 関連疾患の詳しい検査や定期健診の希望があり、自施設で対応できない場合は、相談窓口（保健所の相談窓口、がん診療連携拠点病院のがん相談支援センターの相談担当者、難病相談・支援センターの相談担当者、HTLV-1 感染症に詳しい医師のいる医療機関や血液専門医など）を紹介する。

【HTLV-1 関連疾患に対応できる診療機関・臨床研究機関】

- ・ HTLV-1 情報サービス (<http://htlv1joho.org>) の「医療機関検索」で HTLV-1 キャリア、ATL、HAM に対応している施設を検索できる。
- ・ 厚生労働省の HTLV-1 のページ (<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou29/>) の「HTLV-1 相談・医療機関検索」で HTLV-1 について相談できる施設や医療機関が調べられる。

3. 参考となる WEB サイト

- HTLV-1 厚生労働省
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou29/>
- HTLV-1 情報サービス
http://www.htlv1joho.org/general/general_htlv1.html
- HTLV-1 感染症に関する情報（国立感染症研究所）
<http://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/alphabet/htlv-1.html>
- HTLV-1 質問箱 (JSPFAD)
<http://www.htlv1.org/general.html>
- HTLV-1 感染症（感染情報センター）
<http://idsc.nih.go.jp/idwr/kansen/k2011/2011-07/2011k07.html>
- HTLV-1 キャリア指導の手引き-厚生労働省
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1_d.pdf
- よくわかる詳しくわかる HTLV-1
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou19/dl/htlv-1_f.pdf
- HTLV-1 キャリアのみなさまへ
<http://www0.niid.go.jp/niid/HTLV-1/guide2.pdf>

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

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 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？

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 患者さんのご家族に 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

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 の診療は近年著しく進歩し、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 I とよばれますが、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、一部の方は後に述べる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努力したいと考えています。

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。すなわち検査で 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（保険未適応）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は、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）¹⁾。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。

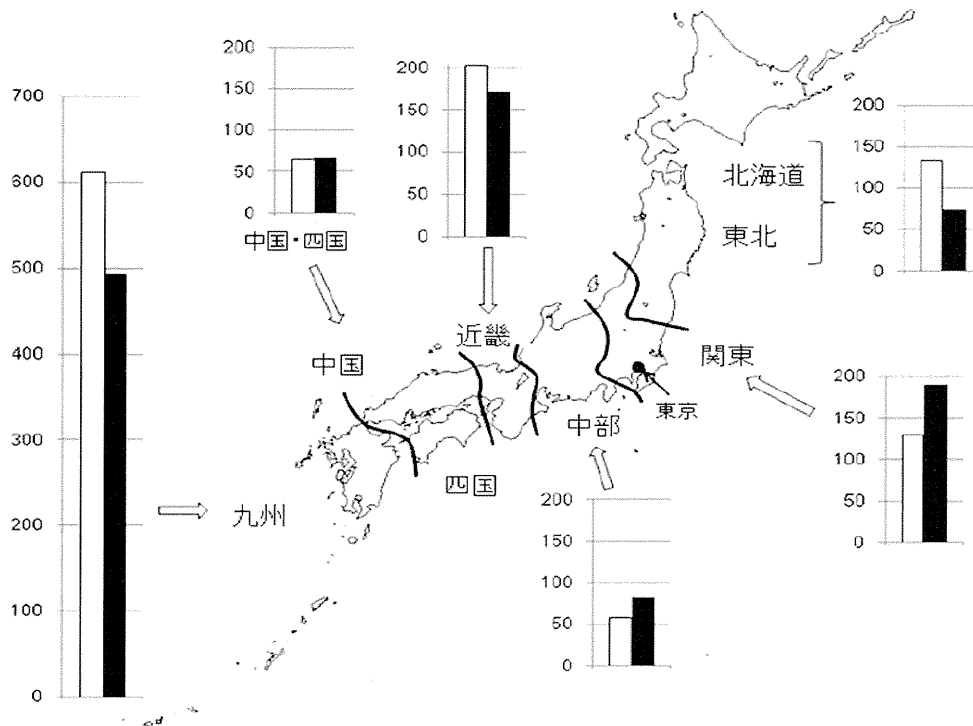


図1 : 献血データを基にしたHTLV-1陽性者の地域別陽性率の推定(20年間の変化)
 白い棒グラフは1988年、黒い棒グラフは2006-2007年の陽性率を示す。単位(1000人)。
 Satake M, et al. J Med Virol. 2012(文献1) より著者の許可を得て変更、転載

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事の多いリンパ腫であり、主に乳児期以前に母児間で 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 myelopathy⁴⁾)

慢性進行性の痙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 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痙性不全麻痺で、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 uveitis)⁵⁾)

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病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病します。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。

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。

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 の診療の場で HTLV-1 抗体を全例測定するということは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が考えられます。

- 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。

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、下肢痙性不全麻痺などがあります。

HU では通常、飛蚊症（目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 陽性者に対しても、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³⁾、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

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」）もありますのでご活用ください。

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？

① RA 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。

② HTLV-1 関連疾患（ATL、HAM、HU）に関する注意

RA 治療の一般的な注意に加え 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はらいます。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方が良いと思います。疑わしい所見が出現した場合は専門医に相談します。

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、日和見感染を起こしやすくなるか、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。

今後の研究の発展により、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、将来 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十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います。

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？²⁾

A: HTLV-1 (ヒト T リンパ向性ウイルス 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 I) 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¹⁾。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は、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、大半の方は生涯症状無く過ごされます。

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⁷⁾。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？

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児感染、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った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、通常的生活（握手、お風呂の共有、鍋物を一緒に食べる、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。このため以下のよう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ご家族に上記のような疾患があり、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 はどんな病気をおこしますか？

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？³⁾

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児間で 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節腫脹、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。

Q: HAM とはどんな病気ですか？⁴⁾

A: 慢性進行性の痙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痙性不全麻痺で、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。

Q: HU とはどんな病気ですか？⁵⁾

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）、霧視（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。